

DUPIXENT^{MC}

Asthme grave

Avis transmis au ministre en mai 2021

Marque de commerce : Dupixent

Dénomination commune : Dupilumab

Fabricant : SanofiAven

Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue préremplie et stylo)

Teneurs : 150 mg/ml (2 ml) pour la seringue préremplie et le stylo et 175 mg/ml (1,14 ml) pour la seringue préremplie seulement

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'ajouter une indication reconnue pour la seringue préremplie à la teneur de 150 mg/ml (2 ml), d'inscrire le stylo à la teneur de 150 mg/ml (2 ml) et d'inscrire la seringue préremplie à la teneur de 175 mg/ml (1,14 ml) de Dupixent^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'asthme grave, 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

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).

- 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.

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.

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).

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 impliquées dans l'inflammation de type 2 (T2). L'inflammation T2, qui inclut notamment l'asthme éosinophilique et allergique, est souvent caractérisée par une augmentation des éosinophiles et de la mesure de la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO), et peut être accompagnée d'atopie. Le dupilumab entraîne une réduction de la production et de la survie des éosinophiles, lesquels sont des médiateurs de l'inflammation des voies respiratoires, dont le nombre peut être augmenté chez les personnes atteintes d'un asthme non contrôlé.

Le dupilumab est notamment indiqué « 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 ». Il est déjà inscrit sur les listes des médicaments à la section des médicaments d'exception pour le traitement de la dermatite atopique chez l'adulte. Actuellement, deux agents biologiques, tous deux 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}). Mentionnons que le reslizumab (Cinquair^{MC}), autre anti-IL-5, de même que l'omalizumab (Xolair^{MC}), anticorps monoclonal se liant à l'immunoglobuline E (IgE), ne sont pas inscrits pour cette indication sur les listes des médicaments. Ces agents ont fait l'objet de recommandations négatives par l'INESSS (avis de refus d'inscription [valeur thérapeutique], [juin 2017](#) et avis de refus d'inscription [à moins que certaines conditions soient respectées], [juillet 2016](#), respectivement). Il s'agit de la première évaluation de Dupixent^{MC} par l'INESSS pour cette condition.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

L'asthme est une maladie respiratoire hétérogène caractérisée par l'inflammation et l'obstruction partielle et réversible des bronches. L'inflammation contribue à la progression de la maladie qui se manifeste, entre autres, par des exacerbations. Dans le but d'offrir une prévention constante, plusieurs médicaments d'entretien sont habituellement pris chaque jour. Ceux actuellement utilisés pour cette condition sont un corticostéroïde en inhalation (CSI) à haute dose et un agoniste β_2 à longue action (BALA), associés ou non à un antagoniste des récepteurs des leucotriènes ou un antimuscarinique à longue action (GINA 2020). Malgré leur usage, il arrive que l'asthme ne puisse être maîtrisé. À cette étape, un corticostéroïde oral (CSO) pris en continu est souvent envisagé. Ce choix de traitement comporte des effets indésirables et des complications qui ne sont pas souhaitables, surtout s'il est utilisé à long terme. Dans les cas où l'on dénombre un taux d'éosinophiles sanguin élevé, des médicaments, tels le benralizumab ou le mépolizumab, agissant sur l'interleukine-5 (IL5), responsable en partie du processus inflammatoire des bronches, peuvent aider à diminuer la fréquence des exacerbations de l'asthme ainsi que la prise de CSO.

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).

Malgré, le recours à ces agents biologiques chez les adultes atteints d'asthme éosinophilique grave, certains patients n'y répondent pas ou ne sont pas admissibles, en raison, notamment, des seuils de biomarqueurs requis pour leur utilisation ou de leur âge. Un besoin de santé non comblé demeure, en particulier chez les adolescents pour qui ces deux agents ne sont pas inscrits sur les listes des médicaments. Par conséquent, l'accès à de nouveaux agents biologiques efficaces au mécanisme d'action différent pourrait représenter un avantage significatif pour les patients atteints d'asthme grave non contrôlé.

Analyse des données

Parmi les données analysées, les études QUEST (Castro 2018) et VENTURE (Rabe 2018), de même qu'une affiche présentant des données de prolongation de ces études (Wechsler 2020), ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, trois comparaisons indirectes, dont deux non publiées et une publiée (Bateman 2020), ont été appréciées.

L'étude QUEST est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 52 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du dupilumab à celles d'un placebo chez 1 902 sujets âgés de 12 ans ou plus atteints d'asthme persistant modéré à grave non contrôlé selon les critères du Global initiative for asthma 2014 (GINA). Les sujets admis devaient être traités au moyen d'un CSI à dose moyenne à élevée (correspondant à 500 µg/jour de propionate de fluticasone ou plus) et d'un ou deux médicaments de prévention, tels un BALA ou un antagoniste des récepteurs des leucotriènes. Les sujets admis devaient notamment avoir présenté, durant la dernière année, une exacerbation de leur asthme ayant mené à une hospitalisation, à une consultation à l'urgence ou ayant nécessité l'administration d'une corticothérapie systémique pendant au moins trois jours. La prise d'une corticothérapie systémique n'était pas permise, à l'exception du traitement des exacerbations. L'inclusion des patients dans cette étude n'a pas été réalisée selon des biomarqueurs de l'inflammation T2, tels que le taux d'éosinophiles sanguin ou la mesure de la FeNO. Il y a eu stratification, notamment pour le taux d'éosinophiles sanguin (≥ 300 cellules/mm³ ou < 300 cellules/mm³) et la dose du CSI (modérée ou élevée). Les patients ont été répartis selon un rapport 2:2:1:1 pour recevoir, par voie sous-cutanée, soit :

- 400 mg de dupilumab à la semaine 0, puis 200 mg toutes les deux semaines;
- 600 mg de dupilumab à la semaine 0, puis 300 mg toutes les deux semaines;
- un placebo toutes les deux semaines (1,14 ml, quantité appariée à la dose de 200 mg);
- un placebo toutes les deux semaines (2 ml, quantité appariée à la dose de 300 mg).

Les coparamètres principaux d'évaluation sont la fréquence annualisée d'exacerbations cliniquement significatives de l'asthme durant 52 semaines et le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) à la semaine 12. Une exacerbation cliniquement significative est définie par l'aggravation de l'asthme qui nécessite le recours aux corticostéroïdes systémiques pendant au moins trois jours, une hospitalisation ou une consultation à l'urgence pour cause d'asthme nécessitant des corticostéroïdes systémiques. Il y a eu ajustement pour la multiplicité des analyses pour les paramètres d'évaluation principaux et secondaires. De plus, la comparaison a été effectuée entre les patients du groupe dupilumab et leur placebo apparié et il n'y avait pas de comparaison prévue sur le plan statistique entre les deux doses de dupilumab. Les principaux résultats, selon une analyse sur la population en intention de traiter, sont les suivants.

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).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude QUEST (Castro 2018)

Paramètre d'évaluation	Dupilumab 200 mg (n = 631)	Placebo 1,14 ml ^a (n = 317)	Dupilumab 300 mg (n = 633)	Placebo 2 ml ^b (n = 321)
COPARAMÈTRES PRINCIPAUX				
Taux d'exacerbations ^c RR c. placebo (IC95 %)	0,46 0,52 (0,41 à 0,66)	0,87	0,52 0,54 (0,43 à 0,68)	0,97
VEMS ^d à la semaine 12 (litres) Différence c. placebo (IC95 %)	0,32 0,14 (0,08 à 0,19)	0,18	0,34 0,13 (0,08 à 0,18)	0,21
PARAMÈTRES SECONDAIRES				
Taux d'exacerbations ^c chez les patients ayant ≥ 300 cellules/mm ^{3e} RR c. placebo (IC95 %)	(n = 264) 0,37 ^f	(n = 148) 1,08 ^f	(n = 277) 0,40	(n = 142) 1,24
Taux d'exacerbations ^c chez les patients ayant ≥ 150 cellules/mm ^{3e} RR c. placebo (IC95 %)	(n = nd) nd	(n = nd) nd	(n = nd) nd	(n = nd) nd
Score ACQ-5 ^{d,f,g} à la semaine 24 Différence c. placebo (IC95 %)	-1,44 -0,35 (-0,48 à -0,21)	-1,10	-1,40 -0,19 (-0,32 à -0,05)	-1,21
Score AQLQ ^{d,f,h} à la semaine 24 Différence c. placebo (IC95 %)	1,14 0,20 (0,06 à 0,34)	0,94	1,15 0,15 (0,01 à 0,28)	1,00

c. : Contre; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; RR : Risque relatif; VEMS : Volume expiratoire maximal en une seconde.

a Le volume de la seringue du placebo (1,14 ml) est apparié à celui de la dose de 200 mg de dupilumab.

b Le volume de la seringue du placebo (2 ml) est apparié à celui de la dose de 300 mg de dupilumab.

c Fréquence annualisée d'exacerbation. Une exacerbation cliniquement significative est définie par une aggravation de l'asthme nécessitant le recours aux corticostéroïdes systémiques pendant au moins trois jours ou nécessitant une hospitalisation ou une consultation à l'urgence en raison d'un asthme nécessitant des corticostéroïdes systémiques.

d Exprimé selon la variation des moindres carrés par rapport aux valeurs initiales.

e Analyses de sous-groupes préséparées selon le taux d'éosinophiles sanguin à l'entrée.

f L'analyse statistique est exploratoire puisqu'il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité.

g L'*Asthma Control Questionnaire-5* (ACQ-5), est un questionnaire indiquant la maîtrise des symptômes de l'asthme selon 5 éléments. Le score peut varier de 0 à 6 points. Une diminution des unités indique une amélioration du contrôle de l'asthme. Un score de plus de 1,5 point correspond à un asthme mal contrôlé et une diminution de 0,5 point ou plus est jugée cliniquement significative.

h L'*Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) est un questionnaire de 32 questions permettant d'évaluer 4 domaines de la qualité de vie. Le score varie de 1 à 7 points et celui-ci diminue en cas de détérioration de la qualité de vie. Une augmentation de 0,5 point ou plus est jugée cliniquement significative.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Le nombre total de patients inclus est satisfaisant et la répartition aléatoire est adéquate. De plus, il y a eu stratification pour des variables pertinentes.
- Seulement 5,6 % des patients (n = 107) inclus étaient des adolescents, ce qui limite l'extrapolation des résultats à cette population.
- À l'inclusion, les patients étaient en moyenne âgés de 48 ans, avaient présenté deux exacerbations de l'asthme durant l'année précédente et avaient un score de 2,76 points au questionnaire de contrôle de l'asthme (*Asthma Control Questionnaire-5*; ACQ-5). De plus, le taux

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).

d'éosinophiles sanguin moyen était de 360 cellules/mm³ et la majorité des patients avaient un taux d'éosinophiles sanguin d'au moins 150 cellules/mm³.

- En moyenne, la dose journalière de CSI à l'inclusion équivalait à ■ µg de propionate de fluticasone et 51,5 % des patients prenaient une forte dose de CSI.
- La population étudiée représente celle atteinte d'asthme grave au Québec.
- Le taux annualisé d'exacerbations graves cliniquement significatives en tant que coparamètre d'évaluation principal est d'intérêt puisqu'il représente un objectif de traitement en clinique. La définition utilisée pour considérer une exacerbation est adéquate. Quant à la variation absolue du VEMS, ce paramètre n'est pas considéré comme un paramètre d'évaluation d'intérêt pour l'évaluation de traitements biologiques pour l'asthme grave. En effet, l'amélioration du VEMS est habituellement marginale, surtout dans la population atteinte d'asthme grave. Il s'agit toutefois d'un objectif d'étude habituel pour définir l'efficacité du traitement.
- Les paramètres d'évaluation secondaires sont jugés pertinents, d'autant plus que le taux d'éosinophiles est considéré comme étant un bon prédicteur de succès aux traitements biologiques actuels (Doroudchi 2020). De plus, la mesure de la FeNO, en tant que paramètre secondaire exploratoire, est jugée d'intérêt par les cliniciens en tant que biomarqueur d'inflammation utile pour prédire la réponse au dupilumab. Des études suggèrent que l'inhibition de l'IL-13 conduit à une réduction de la mesure de FeNO, alors que l'inhibition de l'IL-5 ne provoque pas de réduction de ce biomarqueur d'inflammation (Arron 2013).
- Le choix du placebo comme comparateur est jugé acceptable. Une comparaison directe avec un autre agent biologique indiqué pour le traitement de l'asthme grave aurait toutefois permis de mieux positionner le dupilumab dans l'arsenal thérapeutique de l'asthme grave.
- Environ 11,9 % des patients ont abandonné l'étude, ce qui est relativement faible.

Les résultats démontrent que le dupilumab, aux doses de 200 mg ou 300 mg, réduit le taux annuel d'exacerbations par rapport à leur placebo respectif sur l'ensemble de la population. Cette réduction est considérée comme cliniquement significative, mais d'ampleur modeste. L'augmentation du VEMS par rapport au placebo à 12 semaines est statistiquement et cliniquement significative.

Selon l'énoncé de la Société canadienne de thoracologie, la caractérisation de l'asthme grave repose notamment sur la prise d'une forte dose de CSI, ce qui correspond à une dose supérieure à 500 µg/jour de propionate de fluticasone (FitzGerald 2017). Or, 47,7 % des patients prenaient une dose modérée dans l'étude QUEST. Une analyse de sous-groupe préspecifiée indique que l'ampleur de l'effet du dupilumab est globalement similaire chez les patients prenant une forte dose de CSI, comparativement à ceux prenant une dose modérée (Bourdin 2021). De plus, ce constat est corroboré par les résultats d'une analyse *post hoc* de l'étude QUEST (Pavord 2020). Ainsi, les résultats de l'étude QUEST sont applicables à la population qui sera traitée au Québec avec le dupilumab.

En ce qui concerne l'efficacité du dupilumab chez les adolescents, la taille de l'échantillonnage est jugée trop petite pour en tirer des conclusions. Toutefois, Santé Canada a extrapolé les résultats d'efficacité et d'innocuité des adultes atteints d'asthme grave aux adolescents, conformément aux recommandations internationales et sur la base de la totalité des données d'efficacité évaluées dans la population de patients adolescents recrutés. Santé Canada a considéré qu'il existe des preuves suffisantes en faveur du dupilumab suggérant un profil bénéfice-risque favorable, de sorte que le dupilumab a été homologué

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).

pour les patients âgés de 12 ans ou plus. L'INESSS adhère aux conclusions des réviseurs de Santé Canada.

Par ailleurs, des analyses de sous-groupes présélectionnées ont été réalisées selon certaines caractéristiques de base des patients, dont le taux d'éosinophiles sanguin de départ et la mesure de la FeNO. Les résultats indiquent que le dupilumab est plus efficace que le placebo quant à la réduction des exacerbations chez les patients ayant un taux d'éosinophiles sanguin plus élevé au départ, comparativement à ceux ayant un taux plus faible. En effet, le dupilumab 300 mg a eu un effet de plus grande ampleur chez les patients ayant un taux d'éosinophiles sanguin de 300 cellules/mm³ ou plus (67 %) que dans la population totale, tandis que chez les patients avec une valeur d'éosinophiles inférieure à 300 cellules/mm³, l'emploi du dupilumab n'a pas eu d'effet significatif sur le taux annuel d'exacerbations, comparativement au placebo. Similairement, un effet de plus grande ampleur est constaté chez les patients ayant un taux d'éosinophiles sanguin de 150 cellules/mm³ ou plus (■ %) que dans la population totale. Il importe de noter que des résultats similaires ont été obtenus pour ce qui est de la dose de 200 mg, bien qu'ils soient exploratoires. Pour ce qui est des analyses de sous-groupes selon la mesure de la FeNO, les résultats suggèrent que le dupilumab est plus efficace que le placebo quant à la réduction des exacerbations chez les patients ayant une mesure de la FeNO plus élevée au départ, comparativement à ceux ayant une mesure plus faible. En effet, le dupilumab 300 mg a un effet de plus grande ampleur que dans la population totale chez les patients ayant une mesure de 25 parties par milliard (*part per billion*; ppb) ou plus. Chez les patients ayant une mesure de la FeNO inférieure à 25 ppb, l'emploi du dupilumab n'a pas eu d'effet significatif sur le taux d'exacerbations, comparativement au placebo. Des résultats similaires ont été obtenus avec la dose de 200 mg.

Finalement, les résultats exploratoires aux questionnaires de contrôle de l'asthme (ACQ-5) et de la qualité de vie (*Asthma Quality of Life Questionnaire*; AQLQ) sont statistiquement significatifs par rapport au placebo. Cependant, ils ne sont pas cliniquement significatifs, puisque dans ces deux cas, la différence minimale d'importance clinique de 0,5 unité (Juniper 1994, O'Byrne 2010) n'est pas atteinte entre les groupes. Toutefois selon une revue de la littérature (Bateman 2015), dépasser ce seuil est difficilement réalisable lorsque des traitements sont ajoutés à des médicaments efficaces, tels que des CSI ou des combinaisons CSI/BALA. Les patients des groupes placebo montrent également une bonne réponse sur certains paramètres, en raison probablement d'une meilleure observance liée à leur inclusion à l'étude.

L'étude VENTURE est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 24 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du dupilumab à celles d'un placebo chez 210 sujets âgés de 12 ans ou plus atteints d'asthme grave non contrôlé depuis au moins 12 mois selon les critères du GINA 2014 et nécessitant une corticothérapie systémique depuis au moins 6 mois. Pour y être admissibles, les patients devaient recevoir une dose quotidienne ajustée de prednisone (ou son équivalent) de 5 à 35 mg. Ils devaient également prendre quotidiennement une dose élevée de CSI, correspondant à plus de 500 µg de propionate de fluticasone, en combinaison avec un ou deux agents de contrôle additionnels tels un BALA ou un antagoniste des récepteurs des leucotriènes depuis au moins trois mois. L'inclusion des patients dans cette étude n'a pas été réalisée selon des biomarqueurs de l'inflammation T2, tels que le taux d'éosinophiles sanguin ou la mesure de la FeNO. Par ailleurs, les patients ont notamment été stratifiés selon la dose quotidienne ajustée du CSO (≤ 10 mg ou > 10 mg).

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).

Après une phase de préinclusion de 3 à 10 semaines, pendant laquelle la dose de CSO a été ajustée à la dose minimale efficace, les patients ont été répartis pour recevoir par voie sous-cutanée du dupilumab (600 mg à la semaine 0, puis 300 mg toutes les deux semaines) ou un placebo toutes les deux semaines. L'étude comprenait ensuite :

- une phase d'induction de 4 semaines durant laquelle les patients continuaient de recevoir la dose de CSO établie;
- une phase de réduction de dose de 16 semaines, au cours de laquelle la dose de CSO était réduite à intervalle régulier jusqu'à la dose minimale efficace ou jusqu'à l'arrêt du CSO
- une phase d'entretien de 4 semaines pendant laquelle la dose réduite de CSO continuait à être administrée, si applicable.

Une analyse statistique hiérarchique a été réalisée. Le paramètre d'évaluation principal est le pourcentage de réduction, par rapport au départ, de la dose quotidienne de CSO qui permet de conserver la maîtrise de l'asthme à la semaine 24. Une exacerbation cliniquement significative est définie par une aggravation de l'asthme nécessitant au minimum de doubler la dose de corticostéroïdes systémiques pendant au moins trois jours ou nécessitant une hospitalisation ou une consultation à l'urgence. Les principaux résultats, sur la population en intention de traiter modifiée, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude VENTURE (Rabe 2018)

Paramètre d'évaluation	Dupilumab 300 mg (n = 103)	Placebo (n = 107)	RC, RR ou différence (IC95 %) Valeur p
Réduction de CSO ^a à 24 semaines	-70 %	-42 %	-28,2 % (-40,7 à -15,8 %) p < 0,001
Réduction quotidienne de 50 % ou plus de CSO ^b à 24 semaines	80 %	50 %	3,98 (2,06 à 7,67) ^c p < 0,001
Réduction quotidienne de CSO de moins de 5 mg ^b à 24 semaines	69 %	33 %	4,48 (2,39 à 8,39) ^c p < 0,001
Réduction quotidienne de CSO de 100 % ^{b,d} à 24 semaines	48 %	25 %	2,74 (1,47 à 5,10) ^c p = 0,002
Taux annualisé d'exacerbations ^{e,f}	0,65	1,60	0,41 (0,26 à 0,63) ^g
Score ACQ-5 ^{a,f,h} à 24 semaines	■	■	-0,47 (-0,76 à -0,18)

CSO : Corticostéroïde oral; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; RC : Rapport de cotes; RR : Risque relatif.

a Selon la moyenne des moindres carrés et exprimé en proportion de patients.

b Exprimé en proportion de patient.

c Rapport de cotes.

d Chez les patients qui prenaient initialement une dose ≤ 30 mg/jour de prednisone ou son équivalent.

e Une exacerbation cliniquement significative est définie par une aggravation de l'asthme nécessitant au minimum de doubler la dose de corticostéroïdes systémiques pendant au moins trois jours ou nécessitant une hospitalisation ou une consultation à l'urgence.

f L'analyse statistique est exploratoire puisqu'il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité.

g Risque relatif.

h L'*Asthma Control Questionnaire-5* (ACQ-5) est un questionnaire indicatif de la maîtrise des symptômes de l'asthme selon cinq éléments. Le score peut varier de 0 à 6 points. Une diminution des unités indique une amélioration du contrôle de l'asthme. Un score de 1,5 point ou plus correspond à un asthme mal contrôlé et une diminution de 0,5 point ou plus est jugée cliniquement significative.

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).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Le nombre total de patients inclus est satisfaisant, la répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté. Il est à noter que les patients qui prenaient une dose quotidienne supérieure à 30 mg de prednisone n'étaient pas admissibles à un arrêt complet du CSO. Toutefois, cela ne touche qu'un seul patient dans le groupe placebo.
- La durée de l'étude est courte, mais elle est similaire à celle des études sur l'asthme avec les anti-IL-5.
- Seulement 1,4 % des patients (n = 3) inclus sont des adolescents, ce qui limite l'extrapolation des résultats à cette population.
- Les caractéristiques de base des patients sont comparables entre les groupes. À l'inclusion, les patients étaient en moyenne âgés de 51 ans, avaient présenté deux exacerbations de l'asthme durant l'année précédente, avaient un score de 2,5 points à l'ACQ-5 et environ le tiers avaient des polypes nasaux. De plus, le taux d'éosinophiles sanguin moyen initial était de 347 cellules/mm³ et une majorité de patients avaient un taux d'éosinophiles sanguin d'au moins 150 cellules/mm³.
- La dose moyenne de CSI était de ■ µg de propionate de fluticasone et la dose ajustée de CSO (prednisone) de 11,26 mg/jour. On note qu'en moyenne, un peu plus de deux tiers des patients avaient une dose ajustée de CSO de 10 mg/jour ou moins.
- La population étudiée représente celle atteinte d'asthme grave nécessitant une corticothérapie orale au Québec.
- Le paramètre d'évaluation principal ainsi que les paramètres secondaires sont jugés cliniquement pertinents pour évaluer l'efficacité du médicament à réduire la dose de CSO.
- Le choix du placebo comme comparateur est jugé acceptable. Une comparaison directe avec un autre agent biologique indiqué pour le traitement de l'asthme grave aurait toutefois permis de mieux positionner le dupilumab dans l'arsenal thérapeutique de l'asthme grave.

Les résultats démontrent qu'à 24 semaines, les patients ayant reçu du dupilumab ont eu un plus grand pourcentage de réduction de leur dose quotidienne de CSO par rapport à la valeur initiale, comparativement aux patients ayant reçu un placebo. Cette réduction est statistiquement et cliniquement significative. Une plus grande proportion de patients du groupe recevant le dupilumab ont réussi à réduire de 50 % ou plus leur dose quotidienne de CSO, à réduire leur dose quotidienne de CSO à moins de 5 mg et à cesser leur prise de CSO, comparativement au placebo. L'ampleur des réductions est cliniquement significative. Quant au taux d'exacerbations annualisées, des résultats exploratoires indiquent une amélioration statistiquement significative chez les patients ayant reçu du dupilumab, par rapport à ceux ayant reçu du placebo, et ce, malgré la diminution des CSO. On note une réduction de 59 % du taux annualisé d'exacerbation comparativement au placebo. L'ampleur de cette réduction est cliniquement significative. Finalement, les résultats exploratoires du questionnaire de contrôle de l'asthme ACQ-5 suggèrent une amélioration statistique modeste, non cliniquement significative par rapport au placebo, ce qui est attendu vu la nature des traitements de base contenant un CSI/BALA.

Par ailleurs, des analyses de sous-groupe préséparées ont été réalisées selon certaines caractéristiques de base des patients, tel le taux d'éosinophiles sanguin de départ (< 300 ou ≥ 300 cellules/mm³ et < 150 ou ≥ 150 cellules/mm³). Bien que la répartition aléatoire n'ait pas été stratifiée selon le taux d'éosinophiles sanguin, des résultats exploratoires suggèrent une absence de différence statistiquement significative entre le sous-groupe de patients ayant un taux d'éosinophiles de 300 cellules/mm³ ou plus

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).

et chez ceux ayant un taux de moins de 300 cellules/mm³ pour ce qui est du pourcentage de réduction de la dose quotidienne de CSO, la réduction de 50 % ou plus de la dose quotidienne de CSO, la réduction de la dose quotidienne de CSO à moins de 5 mg et l'arrêt de CSO ainsi que le taux d'exacerbation de l'asthme. Tous les tests d'interactions sont non significatifs. Le même constat pour ces mêmes paramètres est observé entre le sous-groupe de patients ayant un taux d'éosinophiles de 150 cellules/mm³ ou plus et chez ceux ayant un taux de moins de 150 cellules/mm³

Mentionnons que les études pivots ont été effectuées avec les seringues préremplies de dupilumab, mais que le dupilumab est également offert en auto-injecteur à la teneur de 300 mg. La formulation de dupilumab contenue dans le stylo auto-injecteur est la même que celle de la seringue préremplie.

Innocuité

La proportion de patients ayant eu au moins un effet indésirable était similaire entre les groupes traités au dupilumab et les groupes placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le dupilumab sont notamment les infections des voies respiratoires supérieures et les réactions au site d'injection. On note davantage de réactions au site avec la dose de 300 mg qu'avec celle de 200 mg. Selon les experts, la dose de 200 mg peut s'avérer d'intérêt, notamment chez les patients ayant avec la dose plus élevée des effets indésirables qui pourraient compromettre la poursuite du traitement. Quelques cas d'éosinophilie ont été mentionnés, mais ceux-ci sont en majorité d'intensité légère à modérée et rares sont les patients qui ont présenté des symptômes cliniques. De plus, cet effet indésirable est souvent transitoire. Bien que plusieurs cas de conjonctivites aient été rapportés avec le dupilumab dans les essais cliniques réalisés dans le cadre du traitement de la dermatite atopique, cette inflammation oculaire est peu présente dans un contexte d'asthme grave. Finalement, peu de patients ont développé des anticorps dirigés contre le dupilumab et seulement un très faible pourcentage de ceux-ci sont neutralisants.

L'affiche de Wechsler (2020) présente les résultats d'une étude de prolongation pouvant aller jusqu'à 96 semaines, dans laquelle tous les sujets recevaient du dupilumab 300 mg toutes les 2 semaines. Cette phase de prolongation, qui inclut les patients des études QUEST et VENTURE, a notamment pour but d'évaluer l'innocuité à long terme du dupilumab chez les sujets âgés de 12 ans ou plus. Les résultats corroborent ceux observés dans les deux études pivots et il en ressort que le profil d'innocuité du dupilumab est considéré comme acceptable et globalement similaire à celui observé lors de son usage pour d'autres conditions médicales. On ne note aucun nouveau signal d'innocuité.

Comparaisons indirectes

Les deux méta-analyses en réseau non publiées ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du dupilumab, entre autres, à deux médicaments biologiques, le benralizumab et le mépolizumab. Le placebo est utilisé à titre de comparateur commun. La population à l'étude concerne les personnes âgées de 12 ans ou plus atteintes d'asthme grave persistant et dont la maladie est mal contrôlée malgré une thérapie optimisée. L'une des deux méta-analyses évalue l'effet de ces agents biologiques chez les patients qui ne reçoivent pas de CSO, alors que la seconde cible les utilisateurs réguliers de CSO.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de ces méta-analyses en réseau sont les suivants :

- La revue systématique de la littérature est complète et a permis de relever les études les plus pertinentes.

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).

- Les paramètres d'évaluation choisis pour chaque méta-analyse sont appropriés.
- Le recours à des sous-groupes est utilisé pour appareiller des populations aux caractéristiques similaires. Un seuil de base pour le décompte des éosinophiles a été utilisé. Toutefois, une mesure moyenne pour ce paramètre aurait été préférable. L'usage de sous-groupes réduit passablement le nombre de patients, ce qui diminue la puissance statistique et, par conséquent, ne permet pas toujours de déterminer l'effet véritable d'un traitement.
- Les populations sont très hétérogènes et leurs principales différences reposent sur des variables modificatrices de l'effet du traitement. Bien que des ajustements de base aient été faits, des variations importantes demeurent quant aux caractéristiques de base des patients, tel le taux d'éosinophiles sanguin ou le taux d'exacerbations annuel.
- Chez les patients ne prenant pas de CSO, la dose de 200 mg de dupilumab est plus efficace que celle de 300 mg sur certains paramètres lorsque comparé aux deux autres agents biologiques, ce qui diffère des résultats obtenus dans les études pivots. Cela suggère une faible fiabilité des résultats obtenus.
- Chez les patients recevant un CSO régulièrement, une seule étude était disponible pour évaluer chaque agent biologique et celles-ci étaient de taille faible ou modeste. De plus, l'appariement des patients a limité encore plus le nombre de patients disponibles à des fins de comparaisons. Par conséquent, les résultats sont difficilement généralisables à l'ensemble de la population asthmatique qui prend des CSO régulièrement.
- Une méta-régression aurait permis de tenir compte de différences additionnelles entre les comparateurs, telles certaines caractéristiques des patients ou la variation des moments de prise de mesure, mais celle-ci n'a pu être effectuée en raison de données disponibles limitées pour chaque analyse. Bien qu'une comparaison indirecte avec une analyse bayésienne ait été réalisée à titre d'analyse de sensibilité pour chaque méta-analyse, les résultats ne sont pas présentés.
- Les données d'innocuité n'ont pas fait l'objet d'une comparaison. Il est probable que la puissance statistique ait été insuffisante pour réaliser ces comparaisons.

Compte tenu des nombreuses limites et de l'incertitude qu'elles génèrent, les résultats de ces méta-analyses ne peuvent être retenus.

Quant à la méta-analyse de Bateman, elle n'a pas été retenue, car elle n'apporte pas d'éléments nouveaux par rapport à l'une des deux méta-analyses non publiées, en plus de présenter également de nombreuses limites méthodologiques.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association de patients.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens qu'il a consultés :

- L'asthme grave est une maladie hétérogène caractérisée par des exacerbations. Les patients présentent la plupart du temps une inflammation T2.
- L'inflammation T2 est un facteur pathophysiologique sous-jacent important de l'asthme, qui peut être mesuré avec des indicateurs cliniques tels qu'une élévation des éosinophiles sanguin ou des

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).

IgE, ou la mesure de la FeNO. L'inflammation T2 contribue à des phénotypes d'asthme se chevauchant, y compris l'asthme éosinophilique et allergique.

- Le benralizumab et le mépolizumab ciblent l'IL-5, cytokine pro-inflammatoire de la voie inflammatoire T2 impliquée dans la production des éosinophiles. Ces agents biologiques sont inscrits pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave. Le dupilumab a un mécanisme d'action différent qui cible deux voies centrales de l'inflammation T2 (IL-4 et IL-13) qui apparaissent plus tôt dans la cascade inflammatoire, ce qui permet de l'utiliser chez une population plus large. Ainsi, le dupilumab pourrait être un meilleur choix de traitement chez des patients qui présentent un phénotype d'asthme mixte (asthme allergique + asthme éosinophilique non allergique) ou des comorbidités liées à l'inflammation T2, dont la dermatite atopique ou la polypose nasale.
- Bien que le taux d'éosinophiles sanguin soit largement utilisé pour prédire la réponse aux traitements biologiques tels que les anti-IL-5, la mesure de la FeNO pourrait également être utile chez les patients traités par le dupilumab, puisque la FeNO est médiée par l'IL-13. Les cliniciens mentionnent que les patients avec un asthme grave non contrôlé ne prenant pas de CSO et ayant un taux d'éosinophilie sanguin d'au moins 150 cellules/mm³, de même que ceux ayant une mesure de la FeNO d'au moins 25 ppb, seraient de bons candidats au dupilumab, au vu des données cliniques.
- Pour l'instant, la mesure de la FeNO est limitée à quelques centres hospitaliers et n'est pas réalisée systématiquement.
- La dose de 200 mg serait utile chez les patients ayant avec la dose de 300 mg des effets indésirables qui pourraient compromettre la poursuite du traitement (par exemple, réaction au site d'injection).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du dupilumab est démontrée pour le traitement de l'asthme grave chez les patients âgés de 12 ans ou plus.

Motifs de la position unanime

- Le dupilumab, aux doses de 200 et 300 mg, réduit de façon cliniquement significative le taux d'exacerbations annuelles de l'asthme grave, comparativement au placebo. L'ampleur de cette réduction est modeste.
- Le dupilumab à la dose de 300 mg est cliniquement plus efficace que le placebo pour diminuer la prise de corticostéroïdes oraux dans l'asthme grave.
- Les analyses de comparaisons indirectes évaluées ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité différentielle du dupilumab par rapport à celle des autres agents biologiques indiqués en asthme.
- Le dupilumab est bien toléré. Les personnes qui présentent des effets indésirables avec la dose de 300 mg pourraient bénéficier de la dose de 200 mg.
- Bien que peu d'adolescents aient été inclus dans les études, les membres reconnaissent la valeur thérapeutique chez cette population compte tenu, notamment, de l'extrapolation des résultats d'efficacité et d'innocuité des adultes.
- Le dupilumab est un agent biologique doté d'un nouveau mécanisme d'action. Il comble un

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).

besoin de santé chez les adolescents et représente une option supplémentaire chez les adultes dont l'asthme grave n'est pas contrôlé par une thérapie optimale.

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

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie de 200 mg ou 300 mg, ou d'un stylo auto-injecteur de 300 mg, est de 938,35 \$. À raison d'une première dose de 400 mg ou 600 mg, suivie de 200 mg ou 300 mg toutes les deux semaines, son coût d'acquisition dans la première année est de 25 336 \$ et de 24 397 \$ les années suivantes. La première année, il est supérieur à celui du mépolizumab (25 200 \$), mais inférieur à celui du benralizumab (31 015 \$). Les années subséquentes, il est inférieur à celui du mépolizumab (25 200 \$) et à la moyenne du coût de traitement du benralizumab (25 200 \$). À tous ces coûts s'ajoutent ceux des traitements usuels de l'asthme grave.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du dupilumab en appoint aux traitements standards comparativement aux traitements standards utilisés seuls, ainsi que comparativement au mépolizumab, au reslizumab, à l'omalizumab et au benralizumab en appoint aux traitements standards pour le traitement de l'asthme grave chez les patients âgés de 12 ans et plus. Cette analyse ne peut être retenue à cause des limites méthodologiques qui sèment un doute trop important sur les résultats des comparaisons indirectes entre le dupilumab et les traitements biologiques susmentionnés. En outre, seuls le mépolizumab et le benralizumab constituent de bons comparateurs chez les adultes, étant actuellement inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement de l'asthme éosinophilique lorsque les symptômes ne sont pas maîtrisés malgré un traitement optimal ou en cas d'utilisation d'un CSO de façon continue. Toutefois, pour les adolescents, aucun de ces médicaments biologiques n'est inscrit sur les listes des médicaments.

Population adulte

Pour tenir compte des différences cliniques et économiques entre le dupilumab et le mépolizumab ou le benralizumab pour le traitement de l'asthme grave chez les adultes, l'INESSS a réalisé une analyse coût-conséquences. Elle porte sur un horizon temporel de trois ans, le calcul de coût considère les coûts d'acquisition des médicaments et un taux d'actualisation de 1,5 % a été appliqué aux coûts engendrés au-delà de la première année.

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).

Analyse coût-conséquences comparant le dupilumab au benralizumab et au mépolizumab pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave chez les adultes (INESSS)

Médicament	Dupilumab	Benralizumab	Mépolizumab
Données cliniques			
Efficacité	Il n'est pas possible de statuer sur l'efficacité différentielle (taux d'exacerbation, variation des doses de CSO, qualité de vie) du dupilumab comparativement aux anti-IL-5, ces derniers ayant une efficacité jugée comparable (INESSS 2018).		
Profil d'innocuité	Les experts considèrent que le dupilumab provoque un peu plus de réactions au site d'injection et entraîne certains cas d'éosinophilie transitoire, comparativement aux anti-IL-5, lesquels sont sans impact clinique. Les anti-IL-5 ont une innocuité jugée comparable entre eux (INESSS 2018).		
Autres données			
Suivi clinique	Tous les 3 mois, à la suite d'une formule sanguine et d'une radiographie pulmonaire au 1 ^{er} mois ^a	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois
Modalité d'administration	Sous-cutanée	Sous-cutanée	Sous-cutanée
Fréquence du traitement d'entretien au-delà de la dose de charge	Toutes les 2 semaines	Toutes les 8 semaines	Toutes les 4 semaines
Formes pharmaceutiques	Auto-injecteur et seringue préremplis	Auto-injecteur et seringue préremplis	Poudre lyophilisée Auto-injecteur et seringue préremplis
Données économiques			
Coûts de traitement ^{b,c}	76 758 \$	81 273 \$	76 340 \$

Anti-IL : Inhibiteur de l'interleukine; CSO : Corticostéroïdes oraux.

a Réalisée dans la pratique clinique selon les experts consultés.

b Les estimations incluent, sur un horizon temporel de trois ans, les coûts d'acquisition en médicament, des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Un taux d'actualisation de 1,5 % est appliqué aux coûts engendrés au-delà de la première année.

c Selon les statistiques de facturation de la RAMQ, dans la période allant du 1^{er} janvier 2020 au 31 décembre 2020, le marché total est détenu à environ 30 % par le benralizumab et à 70 % par le mépolizumab.

Il ressort de cette analyse qu'en l'absence de données comparatives robustes entre le dupilumab, le benralizumab et le mépolizumab, l'INESSS n'est pas en mesure de conclure sur leur efficacité différentielle. En ce qui concerne le profil d'innocuité, selon les experts, il serait défavorable au dupilumab à cause des possibles réactions au site d'injection et de l'éosinophilie transitoire, laquelle est toutefois sans impact clinique. En outre, une formule sanguine ainsi qu'une radiographie pulmonaire sont réalisées dans la pratique le premier mois avec le dupilumab, en plus du suivi clinique de ces patients qui se fait tous les trois mois. De plus, il est désavantagé en ce qui concerne la fréquence d'administration pour le traitement de maintien, soit toutes les deux semaines comparativement à toutes les quatre et huit semaines, respectivement, pour le mépolizumab et le benralizumab. Pour ce qui est du coût de traitement sur trois ans par le dupilumab, il est inférieur de 4 515 \$ par rapport au benralizumab, mais supérieur de 418 \$ comparativement au mépolizumab. Il convient de préciser que le coût de traitement par le dupilumab serait moins élevé que le pondéré de ses comparateurs en

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).

assumant tout au moins un statu quo des parts de marché du traitement le plus coûteux (benralizumab) pour les prochaines années.

Population adolescente

Pour ce qui est de la population adolescente, malgré le fait qu'il existe des données qui suggèrent un bénéfice-risque favorable, l'ampleur de ce bénéfice reste toutefois incertaine. En effet, elle représente une faible proportion des patients inclus dans les études cliniques (QUEST : 5,6 %; VENTURE : 1,4 %), ce qui peut notamment être expliqué par le fait que, à l'adolescence, l'asthme allergique est davantage fréquent que l'asthme éosinophilique. Compte tenu de ces incertitudes, il n'est pas possible d'évaluer adéquatement l'efficacité chez cette population.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

L'asthme grave entraîne un fardeau pour la personne qui en est atteinte et pour son entourage. Les consultations médicales rapprochées et imprévues peuvent interférer avec les activités académiques, professionnelles et familiales. En raison des symptômes de l'asthme non contrôlé, plusieurs patients auront de la difficulté à effectuer les activités quotidiennes. Ces limitations ont des répercussions sur la qualité de vie. Chez les patients plus jeunes, l'asthme grave peut limiter la participation aux activités sportives et peut avoir des répercussions sur le rendement scolaire en raison d'absentéisme.

Les patients atteints d'asthme grave non contrôlé peuvent avoir recours aux CSO, soit lors d'une exacerbation ou en utilisation chronique. L'exposition aux CSO, particulièrement s'ils sont prescrits sur de longues périodes, peut s'accompagner d'effets indésirables graves et de complications. Par ailleurs, la diminution ou l'arrêt de la prise de corticothérapie orale serait bénéfique à l'ensemble des composantes du système de santé.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement d'une nouvelle indication reconnue au dupilumab pour le traitement des patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'asthme grave. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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).
--

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Approche utilisée Adolescents (12 à 17 ans) Adultes	Épidémiologique Épidémiologique	Épidémiologique Données de facturation ^a
Population québécoise âgée de 12 ans ou plus	7 400 598	Adolescents : 509 653
Prévalence de l'asthme	■ %	Adolescents : 8 %
Proportion de patients avec un asthme grave	■ %	s. o.
Proportion de patients avec un asthme grave non contrôlé par un traitement d'entretien constitué d'un BALA et d'un CSI	s. o.	Adolescents : 3,7 %
Proportion de ces patients admissibles à un traitement biologique ou en recevant un, respectivement	■ % et ■ %	Adolescents : 95 % et 75 %
Proportion de personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments	s. o.	Adolescents : 27,5 %
Nombre total de personnes admissibles (sur 3 ans) Adolescents Adultes Cumulatif	s. o. s. o. ■, ■ et ■	298, 301 et 304 799, 1 138 et 1 477 ^a 1 097, 1 439 et 1 781
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du dupilumab (sur 3 ans) Adolescents Adultes (nouveaux) Adultes (transferts) Cumulatif	s. o. s. o. s. o. ■, ■ et ■ %	25, 35 et 40 % ^b 25, 35 et 40 % ^b 15 % ^c s. o.
Provenance de ces parts de marché Benralizumab Mépilizumab Omalizumab	■ % ■ % ■ %	50 % 50 % s. o.
Proportion des patients traités à l'omalizumab (mesure du patient d'exception) qui transféreraient vers le dupilumab Adolescents Adultes	s. o. s. o.	15 % 7,5 %
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Intégration des nouveaux patients dans l'analyse	En début d'année	Progressive
Taux d'abandon annuel	s. o.	10 %
Coût moyen ^d par personnes traitées par Dupilumab Omalizumab Mépilizumab Benralizumab	■ et ■ \$ ^e ■ \$ ■ \$ ■ et ■ \$ ^e	26 637 et 25 650 \$ ^e s. o. 25 827 \$ 31 401 et 25 513 \$ ^e

Anti-IL-5 : Inhibiteur de l'interleukine-5; BALA : Agoniste β₂ à longue action; CSI : Corticostéroïde inhalé; s. o. : Sans objet.

a Les statistiques de facturation de la RAMQ, et ainsi les adultes admissibles au traitement, portent sur les adultes qui reçoivent un anti-IL-5 (benralizumab et mépolizumab).

b Parts de marché du dupilumab pour les nouveaux patients.

c Proportion des patients actuellement traités par un anti-IL-5 et qui transféreraient vers le dupilumab.

d Ces coûts incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

e Coût dans la première année et les années subséquentes, respectivement.

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).

Selon le fabricant, suivant l'ajout d'une indication reconnue au dupilumab, le traitement de ■ patients entraînerait des économies de ■ \$ sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années.

L'INESSS juge, dans l'ensemble, que la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Cela s'appuie notamment sur le fait que le fabricant base son approche épidémiologique sur des sources canadiennes adéquates et fiables, telle la Société canadienne de thoracologie. L'épidémiologie est également préconisée par l'INESSS, mais pour la population adolescente exclusivement. Par ailleurs, afin d'estimer sa taille, l'INESSS a apporté quelques modifications et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Proportion de patients avec un asthme grave non contrôlé : Le fabricant considère une population avec un asthme grave, mais ne la circonscrit pas à celle dont les symptômes ne sont pas maîtrisés malgré un traitement optimal. Afin de s'aligner avec l'indication proposée pour le paiement, l'INESSS a retenu que 3,7 % de toute la population asthmatique aurait un asthme grave mal contrôlé avec un traitement d'entretien constitué d'un BALA et d'un CSI (à dose modérée ou élevée), ce qui correspond aux étapes 4 et 5 du GINA (2020). Il émet également l'hypothèse selon laquelle cette proportion serait transposable à celle spécifique dans la population adolescente.
- Proportion de patients avec un asthme grave recevant des traitements biologiques : Selon les experts consultés, chez les adolescents, cette proportion serait plus élevée que chez les adultes. En effet, selon la pratique, l'administration d'une corticothérapie systémique aux adolescents est à éviter à cause d'effets indésirables systémiques dommageables, notamment sur leur croissance. Il est également mentionné qu'il y a une corticophobie chez les patients, mais aussi chez les médecins qui traitent cette population, par crainte, notamment, que ces patients développent une insuffisance surrénalienne.

À ces modifications permettant de circonscire la population adolescente s'ajoute celle apportée par l'INESSS pour la population adulte, pour laquelle une approche basée sur les statistiques de facturation de la RAMQ portant sur les anti-IL-5 est plutôt retenue. À partir du nombre total de personnes admissibles, certaines hypothèses différentes de celles du fabricant ont été retenues au regard du marché et des traitements comparateurs. Il s'agit principalement des suivantes :

- Parts de marché pour les nouveaux patients et leur provenance : Pour les nouveaux patients, elles atteindraient environ 40 % avec le dupilumab d'ici la troisième année suivant l'ajout de l'indication reconnue.
 - Pour la population adulte, bien que le dupilumab soit administré plus fréquemment que ses deux comparateurs, il est attendu qu'il détiendrait davantage de parts de marché. Cela s'expliquerait principalement par son mécanisme d'action différent qui permet également de traiter des comorbidités liées à l'inflammation T2, dont la polypose nasale et la dermatite atopique.
 - Par ailleurs, bien que le fabricant estime que les parts proviendront ■■■■■■■■■■, cette hypothèse ne peut être retenue pour les analyses de l'INESSS portant sur patients commençant un traitement biologique, considérant ■■■■■■■■■■. Ainsi, elles proviendraient proportionnellement du benralizumab et du mépolizumab. D'un autre côté, par la mesure du patient d'exception, certains patients reçoivent actuellement l'omalizumab. Selon les experts, une certaine proportion de ces patients transférerait vers le dupilumab, notamment en raison

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).

de son effet bénéfique sur les comorbidités associées ou d'un phénotype d'asthme mixte. Cette modification augmente les coûts estimés.

- Pour la population adolescente, considérant qu'aucun traitement biologique n'est remboursé pour cette population, il est plutôt considéré que le dupilumab s'ajouterait aux traitements standards, tels que les CSO. Cette dernière modification a sur les estimations un impact significatif transformant les économies supposées par le fabricant en coûts pour le budget de la RAMQ.
- Parts de marché pour les patients traités par un anti-IL-5 : Selon les experts consultés, environ 15 % des patients actuellement traités par les anti-IL-5 changeraient de traitement pour recevoir le dupilumab, puisque ce dernier pourrait avoir, comme mentionné précédemment, un effet bénéfique sur les comorbidités liées à l'inflammation T2. Cette modification augmente les coûts estimés.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement à Dupixent^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'asthme grave (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	10 176 087 \$	13 119 805 \$	17 650 367 \$	40 946 259 \$
Nombre de personnes	417	603	720	720 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ ^d	1 991 548 \$	2 883 740 \$	3 293 933 \$	8 169 221 \$
RAMQ ^e	982 621 \$	1 975 706 \$	2 385 899 \$	5 344 226 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^f			6 864 692 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^g			9 473 748 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Les estimations excluent les coûts engendrés pour le remboursement de l'omalizumab par la RAMQ dans le cadre de la mesure du patient d'exception.

e Les estimations prennent en compte les coûts engendrés pour le remboursement de l'omalizumab par la RAMQ dans le cadre de la mesure du patient d'exception.

f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution relative des parts de marché cumulatives du dupilumab de 20 % (16, 28 et 32 %).

g Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation relative des parts de marché cumulatives du dupilumab de 20 % (24, 42 et 48 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 8 169 220 \$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au dupilumab, pour le traitement de 720 personnes. Considérant que l'omalizumab est actuellement autorisé par le biais de la mesure du patient de la RAMQ pour le traitement de certains de ces patients, lorsque les estimations déduisent les coûts engagés pour ceux-ci, l'impact budgétaire net sur trois ans est d'environ 5,3 M\$.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue au dupilumab pour le traitement

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).

de l'asthme grave chez les patients âgés de 12 ans ou plus, si certaines conditions sont respectées. Cette recommandation implique l'inscription de la seringue à la teneur de 175 mg/ml (1,14 ml) de dupilumab et du stylo à la teneur de 150 mg/ml (2 ml) de dupilumab.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Le dupilumab réduit le taux d'exacerbations en lien avec l'asthme, mais cette réduction est jugée cliniquement modeste.
- Le dupilumab est plus efficace que le placebo pour diminuer l'utilisation des corticostéroïdes oraux.
- Le dupilumab est bien toléré et son profil d'innocuité est globalement similaire à celui observé lors de son usage pour d'autres conditions médicales.
- Le dupilumab, agent biologique à nouveau mécanisme d'action, comble un besoin de santé chez les adolescents et représente une alternative aux traitements biologiques actuellement disponibles pour les adultes atteints d'asthme grave non contrôlé par une thérapie optimale.
- Chez la population adulte, bien que son coût de traitement semble somme toute comparable aux autres agents biologiques, l'efficacité du dupilumab n'a pas pu être évaluée adéquatement faute de données comparatives robustes par rapport aux anti-IL-5. Il convient par ailleurs de mentionner que le benralizumab et le mépolizumab avaient tous deux été considérés comme étant des stratégies non efficaces.
- Chez la population adolescente, malgré le fait qu'il existe des données qui suggèrent un bénéfice-risque favorable, l'ampleur de ce bénéfice reste toutefois incertaine. C'est pourquoi l'efficacité du dupilumab non plus n'a pu être évaluée adéquatement.
- Des coûts additionnels d'environ 8,2 M\$ pourraient être engendrés sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'ajout de cette indication au dupilumab. Lorsque les estimations déduisent les coûts engagés pour les patients recevant l'omalizumab par la mesure du patient d'exception, l'impact budgétaire net sur trois ans est d'environ 5,3 M\$.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du dupilumab pour le traitement de l'asthme grave constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des analyses, chaque réduction de 1 % du prix du dupilumab diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 273 893 \$.
- Il convient de préciser que les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix de vente garanti du dupilumab ainsi que sur celui de ses comparateurs (mépolizumab et du benralizumab) et ne tiennent pas compte d'éventuelles ententes d'inscription confidentielles.

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} (mépilizumab)

- Dans un souci de concordance, si le dupilumab est inscrit sur les listes des médicaments, il est recommandé d'également modifier l'indication reconnue pour le paiement du mépolizumab (Nucala^{MC}) en asthme éosinophilique grave ([INESSS 2020](#)). Celle proposée est la suivante :
 - ◆ pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave chez les adultes 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 ciblant l'interleukine-5 (IL-5)**, ou d'au moins 300 cellules/microlitre ($0,3 \times 10^9/l$) au cours des 12 mois précédant le traitement avec un agent **biologique indiqué pour le traitement de l'asthme ciblant l'IL-5**;
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 ~~ou de la théophylline~~;
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.

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 de la demande initiale, le médecin doit avoir préalablement vérifié la technique d'inhalation, l'observance au traitement pharmacologique et la mise en place de stratégies visant à réduire l'exposition aux pneumoallergènes auxquels la personne a obtenu un résultat positif lors d'un test cutané ou d'une épreuve de réactivité *in vitro*.~~

~~L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 8 mois.~~

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 des ~~la deuxième~~ 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 deuxième demande sera autorisée pour une~~ durée maximale **de chaque autorisation est** de 12 mois.

~~Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve du maintien des effets bénéfiques à l'un des questionnaires précédemment mentionnés ou d'une diminution du nombre d'exacerbations annuelles, telle que définie précédemment.~~

~~Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.~~

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 100 mg tous les mois.

- ◆ pour le traitement de l'asthme grave nécessitant l'utilisation d'un corticostéroïde oral de façon continue depuis au moins 3 mois, chez les adultes qui ont une concentration sanguine d'éosinophiles d'au moins 150 cellules/microlitre ($0,15 \times 10^9/l$) au moment d'amorcer le traitement **avec** ~~par~~ un agent ciblant l'interleukine 5 (IL-5) **biologique indiqué pour le traitement de l'asthme** ou d'au moins 300 cellules/microlitre ($0,3 \times 10^9/l$) au cours des 12 mois précédant le traitement **avec** ~~par~~ un agent **biologique indiqué pour le traitement de l'asthme** ciblant l'IL-5.

~~L'autorisation initiale est pour une~~ La durée maximale **de chaque autorisation est** de ~~12~~ 8 mois.

Lors des ~~la deuxième~~ 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 au mepolizumab.

~~La deuxième demande sera autorisée pour une~~ durée maximale de 12 mois.

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 des demandes subséquentes, le médecin doit confirmer le maintien de la diminution de la dose d'entretien de corticostéroïde oral.~~

~~Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une durée maximale de 12 mois.~~

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 100 mg tous les mois.

Fasenra^{MC} (benralizumab)

- Dans un souci de concordance, si le dupilumab est inscrit sur les listes de médicaments, il est recommandé d'également modifier l'indication reconnue pour le paiement du benralizumab (Fasenra^{MC}) en asthme éosinophilique grave (stylo : [INESSS 2021](#); seringue : [INESSS 2019](#)). Celle proposée est la suivante :
 - ◆ pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave chez les adultes :
 - qui ont une concentration sanguine d'éosinophiles d'au moins 300 cellules/microlitre ($0,30 \times 10^9/l$) au moment d'amorcer un traitement par le benralizumab, ou qui avaient cette concentration avant d'avoir amorcé un traitement **biologique indiqué pour le traitement de l'asthme grave par autre médicament ciblant l'interleukine-5 (IL-5)**;
et
 - dont les symptômes 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 ~~ou de la théophylline~~;
et
 - ayant présenté 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.

~~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)*.

<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>

~~Lors de la demande initiale, le médecin doit avoir préalablement vérifié la technique d'inhalation, l'observance au traitement pharmacologique et la mise en place de stratégies visant à réduire l'exposition aux pneumoallergènes auxquels la personne a obtenu un résultat positif lors d'un test cutané ou d'une épreuve de réactivité *in vitro*.~~

~~L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 8 mois.~~

Lors des ~~la deuxième~~ 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 deuxième demande sera autorisée pour une durée maximale de~~ **chaque autorisation est** de 12 mois.

~~Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve du maintien des effets bénéfiques à l'un des questionnaires précédemment mentionnés, ou d'une diminution du nombre d'exacerbations annuelles, telle que définie précédemment.~~

~~Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de~~ 12 mois.

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 30 mg toutes les 4 semaines pour les trois premières doses, suivie de 30 mg toutes les 8 semaines par la suite.

- ◆ pour le traitement de l'asthme grave nécessitant l'utilisation d'un corticostéroïde oral de façon continue depuis au moins 3 mois, chez les adultes qui ont une concentration sanguine d'éosinophiles d'au moins 150 cellules/microlitre ($0,15 \times 10^9/l$) au moment d'amorcer le traitement par le benralizumab, ou qui avaient cette concentration avant d'avoir amorcé **un** traitement **biologique indiqué pour le traitement de l'asthme grave**.~~avec un autre médicament ciblant l'interleukine-5 (IL-5).~~

~~L'autorisation initiale est pour une~~ **La durée maximale de chaque autorisation est de 128** mois.

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 des ~~la deuxième~~ 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 au benralizumab.

~~La deuxième demande sera autorisée pour une durée maximale de 12 mois.~~

~~Lors des demandes subséquentes, le médecin doit confirmer le maintien de la diminution de la dose d'entretien de corticostéroïde oral.~~

~~Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une durée maximale de 12 mois.~~

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 30 mg toutes les 4 semaines pour les trois premières doses, suivie de 30 mg toutes les 8 semaines par la suite.

Considérant que ces modifications apportées à l'indication reconnue du benralizumab et du mépolizumab sont notamment effectuées pour mieux se coller à la pratique clinique actuelle, il n'est pas attendu que celles-ci changent significativement la prise en charge de ces patients. De fait, elles ne devraient pas avoir d'impact significatif sur les conclusions économiques et pharmacoéconomiques émises antérieurement.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Arron JR, Choy DF, Scheerens H et coll.** Noninvasive biomarkers that predict treatment benefit from biologic therapies in asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2013 Dec;10 Suppl:S206-13.
- **Bateman ED, Khan AH, Xu Y, et coll.** Pairwise indirect treatment comparison of dupilumab versus other biologics in patients with uncontrolled persistent asthma. *Respiratory medicine* [En ligne. Page publiée le 29 avril 2020]:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0954611120301311>.
- **Bourdin A, Papi AA, Corren J, et coll.** Dupilumab is effective in type 2-high asthma patients receiving high-dose inhaled corticosteroids at baseline. *Allergy* 2021;76(1):269-80.
- **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.
- **Doroudchi A, Pathria M, Modena BD.** Asthma biologics: Comparing trial designs, patient cohorts and study results. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124(1):44-56.
- **FitzGerald JM, Lemiere C, Loughheed MD, et coll.** Recognition and management of severe asthma: A Canadian Thoracic Society position statement. *Can J Resp Crit Care Sleep Med* 2017; 1:199-21.
- **Global Initiative for Asthma (GINA).** Global strategy for asthma management and prevention. 2020. Disponible au : <https://ginasthma.org/>
- **Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, et coll.** Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994;47(1):81-7.
- **O'Byrne PM, Reddel HK, Eriksson G, et coll.** Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. *Eur Respir J.* 2010 Aug;36(2):269-76.
- **Pavord ID, Siddiqui S, Papi A, et coll.** Dupilumab efficacy in patients stratified by baseline treatment intensity and lung function. *J Asthma Allergy* 2020;16(13):701-1.
- **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.

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).

- **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 références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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).