

TEZSPIRE^{MC}

Asthme grave

Avis transmis au ministre en mai 2023

Marque de commerce : Tezspire

Dénomination commune : Tézépélumab

Fabricant : AZC

Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue, stylo)

Teneur : 110 mg/ml (1,91 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 Tezspire^{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 pour l'année de référence définie comme étant la dernière année ou les 12 mois précédant le traitement par un agent biologique indiqué pour l'asthme grave :
 - des symptômes qui ne sont pas maîtrisés malgré un traitement optimal. Par traitement optimal, on entend une utilisation quotidienne d'un corticostéroïde inhalé à dose élevée équivalant à 1 000 mcg ou plus de propionate de fluticasone, d'un agoniste $\beta 2$ 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 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, pour l'année de référence.

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

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).

- *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 pour la poursuite du traitement, 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 maximale de 210 mg toutes les 4 semaines.

Évaluation

L’INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ([CDP – Remboursement et accès](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d’un épidémiologiste biostatisticien, d’un infirmier praticien, d’experts en pharmacologie et en économie de la santé, d’un gestionnaire du réseau, d’éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d’évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l’INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l’efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l’inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n’est pas reconnue, l’INESSS n’évalue pas les autres aspects. L’appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l’expérience et l’expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l’expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué d’allergologues et de pneumologues, dont la pratique est axée notamment sur le traitement de l’asthme, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l’appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise et partagé leurs savoirs expérientiels pour soutenir l’évaluation du produit par le CDP – Remboursement et accès.

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).

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le tézépélumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG2λ qui bloque la lymphopoïétine stromale thymique (*thymic stromal lymphopoietin*, TSLP), cytokine qui occupe une position en amont de la cascade inflammatoire de l'asthme. En inhibant l'action de la TSLP, le tézépélumab permet de diminuer les niveaux de plusieurs biomarqueurs et cytokines associés à l'inflammation présente dans l'asthme. Le tézépélumab est indiqué « pour le traitement d'entretien d'appoint chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus atteints d'asthme sévère ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Tezspire^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'asthme est une maladie chronique commune dont la prévalence continue de croître (Agence de la santé publique du Canada 2018). En 2020, environ 8,7 % de la population canadienne âgée de 12 ans ou plus en était atteinte (Statistique Canada 2022). L'asthme grave affecte de 5 à 10 % des patients asthmatiques (Fitzgerald 2017).

L'asthme est une maladie chronique hétérogène, causée par une inflammation des voies respiratoires (GINA 2022, Fitzgerald). Elle est caractérisée par des symptômes diurnes ou nocturnes, d'intensité variable, qui sont sporadiques ou persistants. Ces symptômes incluent l'essoufflement, la sensation d'oppression thoracique, la respiration sifflante, la toux et la production augmentée de mucus. Ils sont associés à des changements plus ou moins invalidants du flot respiratoire à l'expiration et à une réponse exagérée des voies respiratoires à certains stimuli comme les aéroallergènes ou les polluants (GINA, Yang 2021). Peu importe la gravité de l'asthme et qu'il soit maîtrisé ou non, tous les patients asthmatiques peuvent subir des exacerbations aiguës de leurs symptômes. Celles-ci, lorsqu'elles sont graves, se définissent par un besoin de recourir à des corticostéroïdes systémiques, de visiter l'urgence ou d'être hospitalisé en raison de l'asthme (Yang). À long terme, l'inflammation persistante, surtout si elle est mal contrôlée, peut altérer la fonction pulmonaire de façon irréversible (Bousquet 2000). En plus d'affecter la qualité de vie de ceux qui en sont atteints, l'asthme cause une diminution de la productivité ainsi qu'une augmentation de l'utilisation des soins de santé et de la mortalité (Soong 2021, Roche 2022, Lee 2022, Agence de la santé publique du Canada).

Plusieurs comorbidités présentes chez les asthmatiques peuvent contribuer aux symptômes de l'asthme et conséquemment à la diminution de la qualité de vie des patients et à leur utilisation des soins de santé (GINA). Ces conditions peuvent inclure notamment les rhinites et sinusites, le reflux gastroœsophagien, la maladie pulmonaire obstructive chronique, l'obésité, l'apnée du sommeil obstructive ou encore le stress chronique (GINA, Agence de la santé publique du Canada). Par ailleurs, les troubles anxieux et la dépression sont plus fréquents chez les asthmatiques que chez les personnes non atteintes d'asthme (Agence de la santé publique du Canada).

Plusieurs mécanismes physiopathologiques peuvent être impliqués dans l'inflammation des voies respiratoires, ce qui explique l'hétérogénéité de l'asthme (Kuruvilla 2019). À ce jour, le phénotype

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'asthme le mieux caractérisé, le plus fréquent dans les cas graves et qui est considéré pouvant devenir corticodépendant est celui lié à l'inflammation de type 2 (T2). Une augmentation des interleukines (IL)-4, -5 ou -13 et conséquemment des éosinophiles sanguins (ÉOS) ou des immunoglobulines E (IgE) peut être impliquée dans ce phénotype. Cela correspond respectivement à un asthme éosinophilique et allergique. Par opposition, l'asthme non-T2 correspond à un asthme qui ne se définit pas par une augmentation de l'inflammation T2. Celui-ci est hétérogène, peu caractérisé et répondrait peu aux corticostéroïdes (Kuruvilla). La cytokine TSLP joue principalement un rôle en amont de la cascade inflammatoire T2 et pourrait aussi influencer la physiopathologie de l'asthme non-T2 par des mécanismes qui restent à élucider (Gauvreau 2020).

Les objectifs de la prise en charge de l'asthme sont de maîtriser les symptômes de l'asthme (diminuer leur intensité et leur fréquence tout en maintenant un niveau d'activité normal ou quasi normal) et de minimiser les risques associés à la maladie (exacerbations, déclin de la fonction pulmonaire, effets indésirables (EI) liés à la médication et de la mortalité) (Fanta 2022, GINA).

Les lignes directrices canadiennes et internationales recommandent une approche de traitement échelonnée qui combine les 3 principales catégories de traitements pour l'asthme, soit les traitements de secours, les agents de contrôle utilisés régulièrement (p. ex. les corticostéroïdes inhalés (CSI), les bêta-agonistes à longue action (BALA) et les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes) ainsi que les thérapies complémentaires (Fitzgerald, Yang, GINA). En effet, certains patients n'obtenant pas un soulagement adéquat de leurs symptômes avec les agents de contrôle pourraient devoir recourir à des traitements complémentaires tels que les corticostéroïdes oraux (CSO), des antagonistes muscariniques à longue action ou des agents biologiques. L'usage de CSO est réservé comme traitement de dernier recours compte tenu des risques d'EI importants qui leur sont associés, notamment la suppression surrénalienne ainsi que l'ostéoporose, l'obésité, l'hypertension artérielle, les cataractes et le glaucome (FitzGerald, GINA). Les EI des CSO sont particulièrement inquiétants chez les patients plus jeunes compte tenu de leur potentiel délétère sur la croissance et la densité minérale osseuse. Par ailleurs, le recours à des agents biologiques n'est considéré que chez des patients atteints d'asthme grave et qui sont éligibles à les recevoir, selon les niveaux de biomarqueurs T2 spécifiques à chaque agent (Fitzgerald, GINA). Il n'existe aucun agent biologique indiqué pour le traitement de l'asthme grave non-T2.

La gravité de l'asthme se définit par l'intensité du traitement nécessaire pour atteindre une bonne maîtrise des symptômes. Selon la Société canadienne de thoracologie (FitzGerald, Yang), l'asthme grave se définit par le besoin qu'ont les patients d'utiliser un traitement par CSI à dose élevée ainsi qu'un 2^e médicament de contrôle tel qu'un BALA ou un modificateur de leucotriène ou de la théophylline pendant l'année précédente, ou un traitement aux CSO pendant au moins 50 % de l'année pour éviter que l'asthme ne devienne incontrôlé. Cela inclut aussi un asthme qui ne parvient pas à être contrôlé malgré ces thérapies.

Parmi tous les agents biologiques homologués pour le traitement de l'asthme grave, seuls le benralizumab (Fasenra^{MC}) et le mépolizumab (Nucala^{MC}) sont inscrits sur les listes à titre de médicaments d'exception pour le traitement de l'asthme chez l'adulte, à certaines conditions. Celles-ci incluent notamment la présence de biomarqueurs associés généralement à l'asthme T2. Pour le traitement de l'asthme grave chez les personnes de 12 ans ou plus, l'INESSS a recommandé l'inscription, selon certaines conditions, du dupilumab (Dupixent^{MC}) ([INESSS 2021](#)) et a émis un avis de refus d'inscription à moins que certaines

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).

conditions soient respectées concernant l'omalizumab (Xolair^{MC}) ([INESSS 2016](#)). Ces 2 traitements ne figurent pas sur les listes des médicaments, car le ministre a sursis à sa décision, mais certains patients pourraient y avoir accès par la mesure du patient d'exception. Par ailleurs, la valeur thérapeutique du reslizumab (Cinqair^{MC}) pour le traitement de l'asthme chez l'adulte n'a pas été reconnue ([INESSS 2017](#)).

Besoin de santé

Malgré les traitements biologiques actuellement offerts, certains patients atteints d'asthme grave T2 ne parviennent pas à obtenir une réponse optimale et continuent d'avoir des symptômes invalidants. Il existe donc un besoin pour ces patients d'avoir accès à des options supplémentaires dotées d'un mécanisme d'action différent qui sont efficaces et bien tolérées et qui pourraient leur permettre d'avoir une meilleure prise en charge de leur maladie. De plus, il n'y a actuellement aucun agent biologique homologué pour les patients atteints d'asthme grave non-T2. Il existe un besoin important pour de nouveaux traitements pour ces patients. Finalement, puisqu'aucun agent biologique n'est actuellement inscrit sur les listes pour le traitement des adolescents (âgés de 12 à 17 ans) atteints d'asthme grave, un besoin est présent chez ces derniers.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études NAVIGATOR (Menzies-Gow 2021), SOURCE (Wechsler 2022) ainsi que DESTINATION (Menzies-Gow 2023) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié des analyses de comparaisons indirectes (Menzies-Gow 2022).

Étude NAVIGATOR

Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 52 semaines. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du tézépélumab à celles d'un placebo chez 1 061 patients atteints d'asthme grave non contrôlé depuis au moins 12 mois. Pour être admis, les patients âgés de 12 à 80 ans devaient avoir eu au cours des 12 derniers mois au moins 2 épisodes d'exacerbation. Une exacerbation est définie comme une dégradation des symptômes d'asthme conduisant à l'utilisation de corticostéroïdes systémiques pendant au moins 3 jours consécutifs, à une visite à l'urgence se soldant par l'utilisation de corticostéroïdes systémiques pendant au moins 3 jours consécutifs, une hospitalisation ou, pour ceux atteints d'asthme corticodépendant, une augmentation de la dose de corticostéroïdes systémiques. Ils devaient recevoir depuis au moins 12 mois des doses modérées ou élevées de CSI, et depuis au moins 3 mois un traitement de contrôle additionnel ou plus, avec ou sans CSO. Les doses devaient rester stables pendant la durée de l'étude. Les patients ne devaient pas avoir une autre maladie pulmonaire ou être un fumeur ou ex-fumeur avec un historique de 10 paquets/année. La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon la région géographique et l'âge. De plus, pour les patients adultes, environ 80 % d'entre eux devaient avoir reçu une dose élevée de CSI et 20 % une dose moyenne, 40 % devaient avoir eu au moins 3 exacerbations dans les 12 derniers mois et 50 % devaient avoir un taux d'éosinophiles sanguin (ÉOS) au départ de ≥ 300 cellules/microlitre.

Après une période de rodage visant à vérifier l'observance aux traitements de contrôle ainsi que l'assiduité dans l'entrée des données du journal du patient, les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir le tézépélumab à la dose de 210 mg ou un placebo, administré par voie sous-cutanée, toutes les 4 semaines. La phase de traitement à double insu était d'une durée totale de 52 semaines. À la fin de cette période, les patients pouvaient poursuivre leur traitement dans le cadre de l'étude DESTINATION ou être suivis durant une période d'observation sans traitement de 12 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).

Le paramètre d'évaluation principal porte sur le taux annuel d'exacerbation de l'asthme (TAEA), exprimé en nombre d'événements par patient-année, sur l'ensemble des patients ainsi que chez le sous-groupe présentant au départ un taux d'ÉOS de < 300 cellules/microlitre. Il est analysé à la fin de la période de traitement sur la population en intention de traiter modifiée *full analysis set* correspondant aux participants qui ont reçu au moins 1 dose de l'un des traitements à l'étude. Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour le paramètre principal pour tenir compte, notamment, de l'effet des données manquantes et de l'arrêt prématuré du traitement.

Les paramètres secondaires clés portent sur le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) évalué par spirométrie, la maîtrise de l'asthme selon le questionnaire *Asthma Control Questionnaire-6* (ACQ-6), la qualité de vie associée à l'asthme selon le questionnaire *Asthma Quality of Life Questionnaire (standardized) for patients 12 years and older* (AQLQ(S)+12) et les symptômes de l'asthme selon le questionnaire *Asthma Symptom Diary* (ASD). Les analyses des paramètres principaux et secondaires clés ont été effectuées selon une approche séquentielle hiérarchique. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

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 NAVIGATOR (Menzies-Gow 2021)

Paramètre d'évaluation à la semaine 52	Tézépélumab (n = 528)	Placebo (n = 531)	RT ou différence (IC95 %); valeur p
Taux annualisé d'exacerbations de l'asthme ^a population totale	0,93	2,10	0,44 (0,37 – 0,53) ^b p < 0,001
population avec un taux d'éosinophile sanguin de < 300 cellules/microlitre	n = 309 1,02	n = 309 1,73	0,59 (0,46 – 0,75) ^b p < 0,001
Variation du VEMS ^c par rapport à la valeur initiale (I) ^d	0,23	0,09	0,13 (0,08 – 0,18) ^e p < 0,001
Variation du score ACQ-6 ^f par rapport à la valeur initiale ^d	-1,55	-1,22	-0,33 (-0,46 – -0,20) ^e p < 0,001
Variation du score AQLQ(S)+12 ^g par rapport à la valeur initiale ^d	n = 527 1,49	n = 529 1,15	0,34 (0,20 – 0,47) ^e p < 0,001
Variation du score ASD ^h par rapport à la valeur initiale ^d	-0,71	-0,59	-0,12 (-0,19 - -0,04) ^e p = 0,002

IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; RT : Rapport des taux. VEMS : Volume expiratoire maximal en une seconde.

a Taux annualisé d'exacerbations de l'asthme. Une exacerbation est définie par une aggravation de l'asthme nécessitant le recours aux corticostéroïdes systémiques pendant au moins 3 jours ou nécessitant une hospitalisation ou une visite à l'urgence en raison d'un asthme nécessitant des corticostéroïdes systémiques. Il s'agit du paramètre principal.

b Rapport des taux.

c Il s'agit d'un paramètre d'évaluation secondaire clé.

d Exprimée en différence de la moyenne des moindres carrés.

e Différence entre les groupes.

f L'*Asthma Control Questionnaire-6* (ACQ-6), est un questionnaire indiquant la maîtrise des symptômes de l'asthme selon 6 éléments. Le score peut varier de 0 à 6 points. Une diminution des unités indique une amélioration du contrôle de l'asthme. Une diminution de 0,5 point ou plus est jugée cliniquement significative (Juniper 1999, Juniper 2005a, Juniper 2006). Il s'agit d'un paramètre d'évaluation secondaire clé.

g L'*Asthma Quality of Life Questionnaire (Standardized) for patients 12 years and older* est un questionnaire validé évaluant la qualité de vie liée à la détérioration fonctionnelle de l'asthme dans 4 domaines par le biais de 32 questions. Une augmentation du score indique une amélioration de la qualité de vie. Une augmentation de 0,5 point ou plus est jugée cliniquement significative. La valeur est la différence entre le score de la semaine 52 comparativement au score initial (Juniper 2005b). Il s'agit d'un paramètre d'évaluation secondaire clé.

h L'*Asthma Symptom Diary* évalue quotidiennement la sévérité de la respiration sifflante, l'essoufflement, la toux, la sensation d'oppression thoracique, la fréquence des éveils nocturnes ou les limitations des activités diurnes. Un score plus important indique des symptômes plus graves. La valeur correspond au score global hebdomadaire, soit la moyenne quotidienne, sur 7 jours. Une augmentation de 0,5 point ou plus est jugée cliniquement significative (Globe 2019). Il s'agit d'un paramètre d'évaluation secondaire clé.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- Le nombre de patients à l'étude est adéquat selon le calcul de taille d'échantillonnage effectué au préalable.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents et permet une représentation adéquate des différents phénotypes de l'asthme dans les 2 groupes de traitement. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.

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 sont jugés adéquats, ont été évalués de façon appropriée et sont cliniquement pertinents.
- La durée totale du traitement est adéquate et permet de prendre en compte les variations saisonnières typiques de l'asthme dans l'évaluation de l'effet du traitement. Une étude à plus long terme aurait permis de mieux apprécier l'effet d'un traitement prolongé.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. La majorité des patients inclus dans l'étude sont des femmes, sont d'origine caucasienne, ont un âge moyen de 49,5 ans et un indice de masse corporelle moyen de 28,5. Environ 8 % des participants sont des adolescents. Le taux d'ÉOS au départ était de ≥ 300 cellules/microlitre pour 42 % des patients, 59 % des patients avaient une mesure de la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO) de ≥ 25 parties par million et 69 % avaient des IgE spécifiques aux aéroallergènes. Environ 60 % des patients ont eu 2 exacerbations dans les 12 mois précédant l'étude et 40 % en ont eu plus de 2. La valeur prédite du VEMS était d'environ 63 % pour l'ensemble des patients et le taux de réversibilité postbronchodilatateur d'environ 15 %. Près de 25 % des patients recevaient une dose moyenne de CSI et 75 %, une dose élevée. Pour 50 % des patients, la médication de contrôle reposait sur la combinaison d'un CSI et d'un BALA.
- Un faible nombre d'adolescents a été inclus, ce qui limite l'interprétation des données pour ce sous-groupe. Cependant, il est généralement admis que la réponse observée chez les adultes s'applique tout autant aux adolescents.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats et permettent de sélectionner des patients atteints d'asthme grave non contrôlé représentatifs de ceux référés en spécialité au Québec et chez qui un traitement par un agent biologique pourrait être envisagé. L'exclusion des patients atteints d'une autre maladie pulmonaire importante, comme la maladie pulmonaire obstructive chronique, ainsi que les fumeurs ou ex-fumeurs est considérée comme adéquate. Bien que ces conditions soient fréquentes chez des asthmatiques graves, il s'agit de facteurs confondants.
- Aucun traitement actif comparateur n'a été inclus. Bien qu'il n'y ait pas d'agent biologique homologué pour les patients présentant un asthme grave non-T2, il aurait été intéressant pour le sous-groupe de patients atteints d'asthme grave T2 de pouvoir comparer le tézépélumab avec les autres traitements homologués. Cependant, la comparaison avec un placebo est jugée acceptable pour apprécier l'efficacité et l'innocuité du tézépélumab.

Après 52 semaines de traitement, les résultats sur la population en intention de traiter montrent que le tézépélumab est supérieur au placebo pour la réduction du TAEA pour l'ensemble des patients ainsi que pour ceux ayant au départ un taux d'ÉOS de < 300 cellules/microlitre. Les réductions sont jugées cliniquement significatives pour les 2 populations quoique d'ampleur modeste pour ce dernier sous-groupe. Les résultats des analyses de sensibilité concordent avec ceux de l'analyse principale. Par ailleurs, les analyses exploratoires du TAEA chez un sous-groupe de patients ayant au départ un taux d'ÉOS de < 150 cellules/microlitre suggèrent également un effet significatif en faveur du tézépélumab sur ce paramètre.

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 résultats des paramètres secondaires clés (VEMS, ACQ-6, AQLQ(S)+12 et ASD) sont cohérents avec ceux du paramètre principal et montrent que le tézépélumab est statistiquement supérieur au placebo pour l'ensemble des patients. La différence observée pour le VEMS est également cliniquement significative, mais les différences observées pour les autres paramètres secondaires ne le sont pas; des résultats similaires ont été observés avec d'autres biologiques pour le traitement de l'asthme grave (Castro 2018, Bleecker 2016, FitzGerald 2016, Ortega 2014, Hanania 2011).

En ce qui concerne l'efficacité du tézépélumab 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 comme cela a été effectuée pour d'autres biologiques, comme le dupilumab. Santé Canada a considéré qu'il existe des preuves suffisantes en faveur du tézépélumab suggérant un profil bénéfice-risque favorable, de sorte que le tézépélumab a été homologué pour les patients âgés de 12 ans ou plus. L'INESSS adhère aux conclusions des réviseurs de Santé Canada.

Quant à l'innocuité, la proportion de patients ayant rapporté avoir eu au moins 1 EI est semblable pour les groupes tézépélumab (77 %) et placebo (81 %). Les EI le plus fréquemment rapportés par au moins 5 % des patients du groupe tézépélumab étaient les nasopharyngites (21 % dans le groupe tézépélumab et 22 % dans le groupe placebo), les infections des voies respiratoires (11 et 16 %), les céphalées (8 et 9 %) et l'asthme (5 et 11 %). Environ 10 et 14 % des patients des groupes tézépélumab et placebo respectivement ont eu un EI grave. Dans les groupes tézépélumab et placebo, respectivement 2 et 4 % des patients ont abandonné l'étude à cause notamment des EI.

Parmi les EI d'intérêt spécifiques à l'étude, 46 participants dans chaque groupe ont eu une infection grave, 4 patients dans chaque groupe ont eu un cancer et 2 décès sont survenus dans le groupe placebo. Les réactions au site d'injection ont été rapportées par 4 et 3 % des patients des groupes tézépélumab et placebo respectivement. Aucune réaction anaphylactique liée au traitement n'est survenue. Environ 5 et 8 % des patients des groupes tézépélumab et placebo respectivement avaient au départ ou pendant l'étude des anticorps anti-médicament qui étaient neutralisants pour 1 patient dans chacun des groupes.

Étude SOURCE

Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du tézépélumab à celles d'un placebo. Il a été réalisé sur 150 patients atteints d'asthme grave corticodépendant non contrôlé depuis au moins 12 mois. Pour être admis, les patients âgés de 18 à 80 ans devaient recevoir depuis au moins 12 mois des doses modérées ou élevées de CSI, et depuis au moins 3 mois une dose élevée de CSI en plus d'un traitement de contrôle additionnel. Ils devaient également recevoir une dose stable de CSO depuis au moins 6 mois avant l'étude. Malgré ces traitements, les patients devaient avoir eu au cours des 12 derniers mois au moins 1 épisode d'exacerbation. Une exacerbation est définie par une dégradation des symptômes d'asthme menant à l'utilisation de corticostéroïdes systémiques ou à une augmentation temporaire de leurs doses pendant au moins 3 jours consécutifs, à une visite à l'urgence se soldant par l'utilisation de corticostéroïdes systémiques ou une augmentation temporaire de leurs doses pendant au moins 3 jours consécutifs, ou à une hospitalisation. Ils ne devaient pas avoir d'autre maladie pulmonaire ni être fumeurs ou ex-fumeurs

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).

avec un historique de 10 paquets/année. La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon la région géographique et l'âge. De plus, environ 35 % d'entre eux devaient avoir un taux d'ÉOS au départ de ≥ 300 cellules/microlitre.

L'étude a débuté par une période de rodage de 2 semaines visant à vérifier l'observance aux traitements de contrôle ainsi que l'assiduité dans l'entrée des données du journal du patient. Elle était suivie d'une phase d'optimisation allant jusqu'à 8 semaines, pendant laquelle la dose de CSO a été ajustée à la dose minimale efficace. Par la suite, les patients ont été répartis aléatoirement en 2 groupes pour recevoir par voie sous-cutanée le tézépélumab (210 mg) ou un placebo, toutes les 4 semaines pendant 48 semaines au total. Cette période de traitement comprenait les phases successives suivantes :

- une phase d'induction de 4 semaines durant laquelle les patients continuaient de recevoir une dose de CSO, comme établi pendant la phase d'optimisation;
- une phase de réduction de dose de 36 semaines au cours de laquelle la dose de CSO était réduite à intervalles réguliers jusqu'à la dose minimale efficace ou jusqu'à l'arrêt du CSO;
- une phase d'entretien de 8 semaines pendant laquelle la dose de CSO établie à la fin de la phase de réduction continuait à être administrée, de façon stable, si applicable.

À la fin de cette période de traitement, les patients pouvaient poursuivre leur traitement dans le cadre de l'étude DESTINATION ou être suivis durant une période d'observation sans traitement de 12 semaines.

Le paramètre d'évaluation principal porte sur le pourcentage de réduction, par rapport au départ, de la dose quotidienne de CSO qui permet de conserver la maîtrise de l'asthme, analysé à la semaine 48. Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour le paramètre principal pour prendre en compte, notamment, l'effet des données manquantes. Le paramètre secondaire clé est le TAEA, exprimé en nombre d'événements par patient-année. La définition d'une exacerbation est la même que celle utilisée dans l'étude NAVIGATOR pour les patients déjà sous corticothérapie systémique. Les analyses des paramètres principal et secondaire clés ont été effectuées selon une approche séquentielle hiérarchique. Les principaux résultats, sur la population en intention de traiter modifiée *full analysis set* correspondant aux participants qui ont reçu au moins 1 dose de l'un des traitements à l'étude, sont présentés dans le tableau suivant.

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 SOURCE (Weschler 2022)

Paramètre d'évaluation	Tézépélumab (n = 74)	Placebo (n = 76)	Rapport de cote cumulé ou RT (IC95 %) valeur p
Réduction de la dose de CSO ^{a,b}	nd	nd	1,28 (0,69 - 2,35) ^c p = 0,43
90 à 100 %	54 %	46 %	nd
75 à < 90 %	7 %	5 %	nd
50 à < 75 %	14 %	18 %	nd
0 à < 50 %	7 %	12 %	nd
Aucun changement ou une augmentation	19 %	18 %	nd
Taux annualisé d'exacerbation de l'asthme ^d	1,38 (0,98 – 1,95)	2,00 (1,46 – 2,74)	0,69 (0,44 – 1,09) ^{e, f}

CSO : Corticostéroïde oral; IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; RT : Rapport des taux

a La réduction de la dose de CSO est effectuée tout en maintenant le contrôle de l'asthme. La réduction est la proportion de la dose utilisée à la semaine 48 par rapport à la valeur initiale. Il s'agit du paramètre principal.

b Exprimé en proportion de patient.

c Rapport de cote cumulé.

d Taux annualisé d'exacerbation de l'asthme. Une exacerbation cliniquement significative est définie par une aggravation de l'asthme menant à une augmentation temporaire de la dose des CSO pendant au moins 3 jours consécutifs ou nécessitant une hospitalisation ou une visite à l'urgence menant à une augmentation temporaire de la dose des CSO. Il s'agit du paramètre d'évaluation secondaire clé.

e Rapport des taux.

f La valeur p n'est pas évaluée, car la stratégie d'analyse statistique hiérarchique a échoué.

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

- Cette étude de phase III est à répartition aléatoire, à double insu et a inclus un nombre adéquat de patients selon le calcul de taille d'échantillonnage effectué au préalable.
- La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon des éléments cliniquement pertinents et permet une représentation adéquate des différents phénotypes de l'asthme. Il existe cependant des différences entre les groupes pour certaines caractéristiques de base des patients comme le sexe, la mesure de FeNO, le statut allergique, ainsi que la réversibilité postbronchodilatateur. De plus, les patients du groupe tézépélumab avaient au départ moins d'exacerbations que ceux du groupe placebo, ce qui a pu influencer certains résultats du paramètre secondaire.
- Les paramètres d'évaluation principal et secondaire clé sont jugés adéquats, ont été évalués de façon appropriée et constituent les 2 principaux objectifs de traitement en pratique.
- La durée totale du traitement est adéquate et permet de prendre en compte les variations saisonnières typiques de l'asthme dans l'évaluation de l'effet du traitement.
- En cas d'exacerbations se produisant pendant la phase de réduction, le protocole permettait la poursuite de la réduction de la dose de CSO plutôt que la suspension de cette réduction, contrairement aux études similaires effectuées avec d'autres biologiques. Selon les experts, cela a pu permettre à un plus grand nombre de patients de réduire davantage leur dose de CSO pendant la phase de traitement et avantager le groupe placebo.
- La durée de la phase de réduction de l'étude de 36 semaines est plus longue que celles d'autres études similaires (Rabe 2018, Nair 2017, Bel 2014). Cela a pu permettre une réduction plus importante des CSO durant la phase de traitement et avantager le groupe placebo.

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).

- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. La majorité des patients inclus dans l'étude sont des femmes, sont d'origine caucasienne, ont un âge moyen de 53,4 ans et un indice de masse corporelle moyen de 29,4. Le taux d'ÉOS au départ était de ≥ 300 cellules/microlitre pour 35 % des patients et de < 150 cellules/microlitre pour 34 %. Environ 58 % des patients avaient un FeNO de ≥ 25 ppm et 39 % avaient des allergies perannuelles. Le VEMS était à environ 54 % de sa valeur prédite pour l'ensemble des patients et le taux de réversibilité postbronchodilatateur d'environ 15 %. Pour 94 % des patients, la médication de contrôle reposait sur la combinaison d'un CSI et d'un BALA.
- La dose moyenne de CSO au début de l'étude était de 13 mg. Au moment de la répartition aléatoire, la dose optimisée de CSO était d'environ 11 mg pour les 2 groupes.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion ne sont pas jugés adéquats, car il n'y a pas eu de sélection exclusive de patients atteints d'asthme grave T2. Celui-ci constitue l'unique phénotype pouvant être véritablement corticodépendant et donc, seuls les patients qui en sont atteints sont susceptibles de consommer des CSO en continu. Environ 35 % des patients avaient un taux d'ÉOS au départ de ≥ 300 cellules. Cela compromet la validité externe, car la population étudiée n'est pas représentative de celle atteinte d'asthme grave requérant une corticothérapie orale au Québec. Cela empêche de tirer une conclusion juste de l'effet du tézépélumab sur la réduction de la dose de CSO.
- En plus d'affecter la validité interne de l'étude, la possibilité de poursuivre la réduction de la dose de CSO pendant la phase de réduction malgré l'exacerbation des symptômes est contraire à l'approche préconisée en pratique.
- Pour le sous-groupe de patients atteints d'asthme grave T2, il aurait été intéressant de pouvoir comparer l'effet du tézépélumab avec celui des autres traitements homologués. Cependant, la comparaison avec un placebo aurait été suffisante pour l'appréciation des données si l'analyse n'avait porté que chez ce sous-groupe.

Les résultats de cette étude sont non concluants et ne permettent pas de montrer qu'un traitement de 48 semaines avec le tézépélumab est supérieur au placebo pour la réduction des CSO chez des patients atteints d'asthme grave considéré corticodépendant, qui n'ont pas été sélectionnés en fonction de leur phénotype. Les différences entre les groupes sont semblables dans l'ensemble pour toutes les catégories de réduction de dose. Les limites importantes relevées dans le devis de l'étude, notamment la poursuite de la réduction de la dose de CSO malgré l'exacerbation des symptômes et l'absence de sélection de patients atteints d'asthme grave T2, ont pu porter atteinte aux résultats et à leur caractère informatif. Ceux du paramètre secondaire clé portant sur le TAEA montrent que le tézépélumab permet de réduire la survenue d'exacerbations par rapport au placebo. Cependant ce résultat n'est pas statistiquement significatif compte tenu du bris dans la séquence hiérarchique.

Quant à l'innocuité, moins de patients ont rapporté avoir eu au moins 1 EI dans le groupe tézépélumab (72 %) que dans le groupe placebo (86 %). Les EI le plus fréquemment rapportés par au moins 10 % des patients du groupe tézépélumab étaient les nasopharyngites (16 % dans le groupe tézépélumab et 25 % dans le groupe placebo), l'asthme (12 et 17 %) et les infections des voies respiratoires supérieures (12 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).

11 %). Environ 16 et 21 % des patients des groupes tézépélumab et placebo respectivement ont eu un EI grave. L'asthme est l'EI grave le plus fréquemment rapporté (5 % dans le groupe tézépélumab contre 11 % dans le groupe placebo). Deux patients de chacun des groupes ont abandonné l'étude à cause d'EI.

Un patient du groupe tézépélumab est décédé d'un arrêt cardiaque considéré comme non lié au traitement. Seul 1 patient du groupe placebo a eu une réaction au site d'injection. Aucune réaction anaphylactique liée au traitement n'est survenue. Environ 4 et 3 % des patients des groupes tézépélumab et placebo respectivement ont développé des anticorps anti-médicament qui n'étaient pas neutralisants.

Étude DESTINATION

Il s'agit d'une étude multicentrique de prolongation de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, qui a pour but de comparer l'innocuité du tézépélumab à celle d'un placebo. Au total, 951 patients ayant préalablement participé à l'étude NAVIGATOR (827 patients) ou à l'étude SOURCE (124 patients) ont reçu le tézépélumab (210 mg) ou un placebo, par injection sous-cutanée, toutes les 4 semaines. Les patients qui avaient préalablement reçu le tézépélumab dans l'une ou l'autre des études précédentes ont continué de le recevoir alors que les patients qui avaient été préalablement répartis dans un groupe placebo ont été à nouveau répartis aléatoirement pour recevoir soit le tézépélumab ou un placebo. Cela fait en sorte que la répartition globale finale est de 3 :1. Le double insu a été maintenu pendant cette phase de traitement d'une durée d'un an. La période totale de traitement, y compris celle des études menées antérieurement, est de 104 semaines.

Le paramètre d'évaluation principal porte sur l'incidence des EI ajustée selon la durée d'exposition aux traitements. Le TAEA après 104 semaines de traitement constitue le paramètre d'évaluation secondaire. Pour le calcul de ce dernier, la valeur au départ des études précédentes est utilisée. Les analyses sont descriptives en l'absence de test d'hypothèse.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique, sans risque de biais élevé. Elle permet de mieux apprécier le profil d'innocuité du tézépélumab comparativement au placebo ainsi que le maintien de son effet sur la réduction des exacerbations en cas de traitement prolongé. En tenant compte des limites énoncées précédemment pour chacune des études, la population est considérée comme généralement représentative de celle traitée au Québec. Les caractéristiques au départ de patients participant à cette étude de prolongation sont dans l'ensemble bien réparties entre les groupes. Le taux d'abandon est semblable dans les 2 groupes et environ 94 % des patients ont suivi la phase de prolongation.

Les principaux résultats de l'étude DESTINATION suggèrent qu'un traitement prolongé au tézépélumab est somme toute bien toléré. L'incidence de tous les EI est plus faible dans les groupes ayant reçu le tézépélumab que dans les groupes placebo (NAVIGATOR : 49,62 par 100 patients-année pour le groupe tézépélumab contre 62,66 pour le groupe placebo; SOURCE : 47,15 contre 69,97). Il en va de même pour l'incidence des EI graves (NAVIGATOR : 7,85 contre 12,45; SOURCE : 13,14 contre 17,99) et des EI conduisant à l'arrêt du traitement (NAVIGATOR : 1,64 contre 3,00; SOURCE : 1,55 contre 2,00).

Les EI le plus fréquents et rapportés par au moins 10 % des patients de l'un ou l'autre des groupes sont: les nasopharyngites (NAVIGATOR : 24 % dans le groupe tézépélumab contre 23 % dans le groupe placebo; SOURCE : 23 % contre 29 %), les infections des voies respiratoires supérieures (NAVIGATOR : 14 % contre 17 %; SOURCE : 16 % contre 11 %), les céphalées (NAVIGATOR : 11 % contre 10 %; SOURCE : 12 % contre

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).

13 %) et l'asthme (NAVIGATOR : 5 % contre 12 %; SOURCE : 11 % contre 18 %). À cette liste s'ajoutent pour les patients de l'étude SOURCE, les bronchites bactériennes (11 % contre 9 %).

Une incidence plus élevée d'EI de nature cardiaque a été observée pour l'ensemble des patients traités avec le tézépélumab (1,30) comparativement à ceux traités par un placebo (0,23). Tous les patients ayant eu un EI cardiovasculaire avaient au moins 2 facteurs de risques au départ. Aucune causalité n'a été établie avec le traitement au tézépélumab selon le comité d'arbitrage à l'aveugle des EI. Ainsi, à l'exception de ces EI, le profil d'innocuité observé est similaire à celui décrit dans les études NAVIGATOR et SOURCE. L'incidence (ajustée par l'exposition au traitement) des EI ayant mené au décès est plus élevée dans les groupes tézépélumab comparativement aux groupes placebo NAVIGATOR : 0,76 par 100 patients-année pour le groupe tézépélumab contre 0,14 pour le groupe placebo; SOURCE : 1,55 contre 0. Le nombre total de décès est plus élevé chez les patients traités avec le tézépélumab (11 décès contre 5 dans les groupes placebo). Aucun décès n'est considéré comme lié au traitement selon le comité d'arbitrage à l'aveugle des EI.

Les résultats portant sur le TAEA, quoiqu'exploratoires, suggèrent que l'efficacité du tézépélumab semble se maintenir sur une période de traitement allant jusqu'à 104 semaines comme cela est observé avec les autres agents biologiques.

Comparaison indirecte

L'étude de Menzies-Gow (2022) a pour but de comparer l'efficacité du tézépélumab à celle des autres agents biologiques utilisés pour le traitement de l'asthme grave non contrôlé. Elle comprend les résultats de 16 études à répartition aléatoire dont la population présentant de l'asthme grave est âgée de 12 ans ou plus et reçoit un traitement par un agent biologique (le tézépélumab, le mépolizumab, le benralizumab, le reslizumab, le dupilumab ou l'omalizumab). Deux méthodes de comparaisons ont été utilisées : une méta-analyse en réseau (MAeR) et une *simulated treatment comparison* (STC).

Les comparaisons entre le tézépélumab et le benralizumab ou le mépolizumab sont pertinentes, car ces derniers sont inscrits sur les listes. Les comparaisons avec le dupilumab et l'omalizumab sont également d'intérêt; bien qu'ils ne soient pas inscrits sur les listes des médicaments, leur valeur thérapeutique a été reconnue par l'INESSS. Le reslizumab n'étant pas inscrit et sa valeur thérapeutique n'ayant pas été reconnue, les comparaisons avec cet agent ne sont pas retenues. Les paramètres d'évaluation portent sur le TAEA ainsi que le TAEA ayant mené à une hospitalisation ou à une visite à l'urgence, exprimés en rapport de taux.

L'appréciation par l'INESSS de ces comparaisons indirectes est la suivante :

- Pour la revue systématique, la méthodologie utilisée pour le repérage des études, leur sélection et l'évaluation de leur qualité méthodologique ainsi que l'extraction des données est appropriée. Il n'y a aucun élément indiquant un risque de biais pour cette étape. Les études les plus pertinentes portant sur des comparateurs d'intérêt ont été incluses.
- L'analyse des études montre une hétérogénéité importante quant à plusieurs modificateurs d'effet, notamment la durée du traitement à l'étude, le taux d'ÉOS, le nombre d'exacerbations ou l'utilisation et les doses de CSI ou de CSO.
- Les paramètres d'évaluation choisis sont adéquats. Le recours à plus d'une méthode de comparaison indirecte permet d'apprécier la robustesse des résultats.

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).

- La MAenR a été réalisée selon une approche bayésienne et le type d’analyses utilisées est dans l’ensemble approprié. Cependant, aucune méthode n’a pris en compte l’hétérogénéité dans les analyses de la MAenR.
- Dans les analyses par la méthode STC, des ajustements ont été faits pour prendre en compte l’hétérogénéité des modificateurs d’effet spécifiques à chacune des comparaisons de traitements notamment en évaluant différents scénarios d’analyse qui ajustent pour un nombre croissant de modificateurs d’effet spécifiques à chaque comparaison.
- Aucune évaluation de l’innocuité relative des traitements n’a été effectuée.

Étant donné qu’aucune méthode n’a été utilisée pour prendre en compte l’hétérogénéité lors de l’analyse par MAenR, les résultats de celle-ci ne peuvent être retenus pour la prise de décision, car un risque de biais élevé existe.

Dans les analyses par la méthode STC, les différents scénarios d’analyse qui ajustent pour un nombre croissant de modificateurs d’effet spécifiques à chaque comparaison donnent des résultats similaires pour l’ensemble des comparaisons des paramètres relatifs au TAEA (TAEA global et TAEA ayant mené à l’hospitalisation ou à une visite à l’urgence). Dans l’ensemble, les résultats ne suggèrent aucune différence significative entre le tézépélumab et les différents agents biologiques d’intérêt (le mépolizumab, le benralizumab, l’omalizumab ou le dupilumab) pour les paramètres relatifs au TAEA. Il est à noter que ces résultats ne s’appliquent qu’aux populations de patients asthmatiques ayant une inflammation T2, ciblées par chacun de ces autres agents biologiques. De plus, en l’absence d’ajustement pour la multiplicité des analyses, ils sont considérés comme exploratoires.

Par ailleurs, aucun résultat d’innocuité n’est fourni, ce qui empêche toute comparaison des traitements à cet égard.

Perspective du patient

Au cours de l’évaluation du tézépélumab, l’INESSS a reçu 2 communications d’associations de patients, la *Lung Health Foundation* et *Asthma Canada*. Elles ont recueilli les témoignages de plus de 300 personnes résidant au Canada, principalement des patients souffrant d’asthme ainsi que des proches aidants. Ces organismes sans but lucratif ont pour mission de sensibiliser, d’éduquer et de soutenir la recherche sur l’asthme ainsi que de défendre les intérêts des asthmatiques.

Les personnes ayant témoigné rapportent que les principaux symptômes de l’asthme sont le souffle court, des serremments à la poitrine, de sifflements et de la toux. Les asthmatiques se disent également plus sujets aux infections respiratoires, des problèmes gastriques, des épisodes d’anaphylaxie, des troubles de sommeil ou un manque d’énergie. L’asthme, particulièrement s’il n’est pas bien contrôlé, peut mener à une dégradation importante de la fonction pulmonaire allant jusqu’à limiter la mobilité des patients atteints. Les asthmatiques peuvent également avoir des épisodes d’exacerbation de leurs symptômes. Comme plusieurs facteurs environnementaux, tels que la fumée de cigarette, la pollution, les allergènes saisonniers ou ceux provenant d’animaux peuvent déclencher ces exacerbations, les asthmatiques et leurs proches doivent être vigilants afin de limiter l’exposition à ceux-ci.

De façon générale, les personnes témoignent que l’asthme a un impact important sur plusieurs aspects de leur vie quotidienne qui les force à limiter les activités scolaires et sociales, la pratique de sports, les

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).

voyages ou les sorties à l'extérieur puisque toutes ces activités sont autant d'occasions d'être exposé à des facteurs déclencheurs. La présence importante d'allergènes ou de polluants dans l'environnement peut même en contraindre certains à relocaliser leur lieu de résidence. Toutes ces répercussions peuvent avoir un impact sur la scolarisation ou les opportunités d'emploi des asthmatiques et de leurs proches. L'asthme serait l'une des causes principales de leur absentéisme à l'école et au travail, affectant par le fait même la productivité. De plus, l'asthme étant une condition chronique qui ne peut être guérie, un suivi médical de routine pendant de nombreuses années est nécessaire, ce qui peut représenter un fardeau additionnel pour le patient et ses proches. Comme l'accès à des spécialistes de l'asthme n'est pas équitable, cela peut constituer une source d'inquiétudes. La survenue d'épisodes d'exacerbation de l'asthme en soi cause également un stress important aux patients et à leurs proches. Ces exacerbations peuvent mener à des hospitalisations ou même être fatales surtout lorsque l'accès aux médicaments de secours et aux soins de santé n'est pas optimal. Tout cela ajoute au stress et à l'anxiété vécus par les patients et leurs proches du fait de la maladie.

Plusieurs médicaments sont généralement nécessaires aux asthmatiques pour contrôler leur maladie. Ceux le plus fréquemment cités par les répondants sont les corticostéroïdes inhalés, les antagonistes des leucotriènes ou les antihistaminiques. Pour les patients atteints d'asthme grave, l'ajout d'agents biologiques est généralement bénéfique, mais des corticostéroïdes oraux sont tout de même nécessaires à l'occasion. Ceux-ci causent leur lot d'EI; ils peuvent engendrer notamment des palpitations cardiaques, de l'hypertension, un gain pondéral, de l'acné, des infections, des sautes d'humeur, une insuffisance surrénalienne, la perte de cheveux, de l'ostéoporose, un glaucome ou des cataractes. Les EI des corticostéroïdes sont particulièrement inquiétants chez l'enfant en croissance. Les agents biologiques quant à eux peuvent causer des réactions allergiques, des réactions au site d'injection et des infections.

Dans le contexte pandémique récent, les patients asthmatiques craignent d'être plus exposés au coronavirus compte tenu de leurs visites médicales fréquentes, notamment pour l'administration des agents biologiques. De plus, l'asthme les prédispose à des risques plus élevés de complications liées à cette infection. Cela a ajouté au fardeau et au stress liés à la maladie. L'administration de certains agents biologiques à l'aide d'un stylo auto-injecteur est aidante en ce sens, mais peut engendrer un stress additionnel au patient ou au proche qui doit apprendre comment l'utiliser.

Du point de vue des patients et de leurs proches, il est important pour eux d'avoir accès à de nouveaux médicaments qui pourront réduire le nombre d'exacerbations, le nombre d'hospitalisations, le recours aux corticostéroïdes oraux et qui permettront d'améliorer leur qualité de vie. Un traitement facile d'accès et d'administration, efficace, avec peu d'EI et qui permettrait de réduire le nombre total de médicaments nécessaires pour contrôler leur maladie est également souhaitable.

Perspective du clinicien

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

Les cliniciens consultés s'entendent pour dire que l'asthme est une inflammation chronique complexe et hétérogène, qui peut entraîner des conséquences importantes sur la santé des patients, particulièrement en cas d'exacerbations. Bien que tous les asthmatiques puissent avoir des exacerbations, ceux atteints d'asthme grave mal contrôlé sont particulièrement à risque. Dans tous les cas, la sévérité 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).
--

exacerbations est difficile à prédire. Les exacerbations sont des événements médicaux peu banals que certains cliniciens considèrent d'envergure semblable à une crise cardiaque. Les patients asthmatiques référés en clinique spécialisée sont principalement constitués d'adultes, atteints d'asthme grave qui ont souvent d'autres comorbidités comme des polypes nasaux ou de l'atopie et qui ont, en moyenne, au moins 2 exacerbations par année. En pratique et selon les recommandations canadiennes, l'utilisation des agents biologiques est réservée à cette clientèle. Lorsque présentes, les comorbidités peuvent par ailleurs influencer le choix du traitement biologique. Compte tenu des risques associés avec l'utilisation des CSO, il est peu fréquent au Québec qu'une prescription ouverte de corticostéroïdes ait été rédigée en cas d'exacerbation pour un patient atteint d'asthme grave. Ainsi, en cas d'exacerbation, les patients doivent habituellement consulter un médecin afin d'obtenir un tel traitement. Cela se traduit le plus souvent par une visite d'urgence au bureau du médecin traitant ou à l'hôpital. Il est rare que ces exacerbations exigent une hospitalisation. Néanmoins, en cas d'exacerbation, les patients auront besoin de 3 à 5 jours afin d'avoir une amélioration suffisante de leur condition leur permettant un retour au travail et aux activités de la vie quotidienne. Certaines exacerbations peuvent aussi avoir des conséquences à long terme pour le patient comme une diminution de la fonction pulmonaire ou des EI des corticostéroïdes systémiques.

Pour s'assurer d'une prise en charge adéquate, les cliniciens estiment que le phénotypage de tous les patients atteints d'asthme grave qui est mal contrôlé doit être effectué, entre autres afin de confirmer que les exacerbations sont de nature asthmatique. Pour ce faire, l'évaluation de plusieurs biomarqueurs est nécessaire et le portrait clinique de l'asthme est également pris en compte selon les critères spécifiés par les lignes directrices internationales. Par ailleurs, ils confirment qu'une fois établi, le phénotype d'un patient est stable, sauf en de rares exceptions.

Ainsi, selon les cliniciens, de 50 à 60 % des patients atteints d'asthme grave ont un phénotype T2. Pour reconnaître ce type d'inflammation, un taux d'ÉOS de ≥ 300 cellules/microlitre n'est pas suffisant en soi, bien qu'il s'agisse de l'un des biomarqueurs souvent utilisés; d'autres biomarqueurs ou caractéristiques cliniques doivent être également présents. Les cliniciens considèrent qu'un taux d'ÉOS entre 150 et 300 cellules/microlitre se situe dans une zone grise et qu'à priori cela ne représente pas une inflammation T2 importante, à moins que d'autres biomarqueurs ou caractéristiques cliniques soient présents. À noter que comme ils y sont éligibles, les patients présentant ces taux d'ÉOS pourraient malgré tout recevoir un traitement par certains agents biologiques même s'il pourrait ne pas s'agir d'un traitement approprié à leur phénotype. Ils soulignent également que pour les patients n'ayant pas un phénotype T2, appelé asthme non-T2, il existe peu d'options de traitements. Ceux-ci sont principalement les anticholinergiques, les macrolides, la perte de poids et la thermoplastie. Il est à noter que le diagnostic d'asthme non-T2 en est un d'exclusion, en l'absence des critères T2. Il existe donc une grande hétérogénéité dans les caractéristiques de l'asthme non-T2 qui peut être classé selon plusieurs sous-types qui demeurent peu décrits.

En général, l'objectif du traitement de l'asthme grave est de réduire le nombre d'exacerbations et les doses de corticostéroïdes systémiques. Bien qu'il n'existe pas de données récentes à l'appui, les cliniciens confirment que, depuis la venue des agents biologiques pour le traitement de l'asthme grave, la proportion de patients atteints d'asthme corticodépendant a chuté en deçà du 30 % souvent cité (FitzGerald). De leur avis, cette proportion serait maintenant d'environ 5 %.

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 cliniciens considèrent que l'efficacité des biologiques chez les patients bien phénotypés est adéquate et que le taux d'échec est faible. Une réduction de 50 % de la survenue d'exacerbations est considérée par les cliniciens comme une réponse minimale attendue, alors que l'absence complète d'exacerbations est considérée comme une réponse optimale. Celle-ci, lorsqu'elle s'accompagne d'une optimisation de la fonction pulmonaire et d'une amélioration de la qualité de vie, est appelée rémission clinique. Par ailleurs, selon leur expérience, la réponse à un traitement biologique est généralement maintenue dans le temps, ce qui confirme que le phénotype change peu avec le temps.

Selon les cliniciens, advenant l'inscription du tézépélumab, les spécialistes en asthme continueront à phénotyper tous leurs patients atteints d'asthme grave mal contrôlé. Cependant, il est possible que certains médecins soient tentés de négliger cette étape avant d'amorcer un traitement au tézépélumab compte tenu des résultats de l'étude NAVIGATOR et de son mécanisme d'action qui suggère un effet en amont de la cascade inflammatoire. Les cliniciens estiment qu'un potentiel de dérive important existe à cet égard et qu'une éducation sur l'importance d'un phénotypage approfondi pour tous les patients ayant un asthme grave devrait être dispensée. Cette dérive pourrait être préjudiciable à une prise en charge appropriée. Il est à noter que le phénotypage doit être effectué avant l'amorce d'un traitement aux agents biologiques puisque ces derniers exercent une influence sur les taux de biomarqueurs. Ainsi, advenant l'échec d'un traitement au tézépélumab, les cliniciens s'entendent pour dire qu'il sera plus difficile de sélectionner la thérapie de 2^e intention la plus adéquate en l'absence d'un phénotype établi au départ.

Ainsi, de l'avis des cliniciens, le tézépélumab représente une option thérapeutique additionnelle pour les patients atteints d'asthme grave T2 qui n'arrivent pas à obtenir une rémission clinique ou qui éprouvent des EI avec l'utilisation d'un agent biologique. Il leur apparaît être un médicament bien toléré et qui présente un faible potentiel d'EI graves. L'ampleur de l'effet du tézépélumab pour l'asthme grave T2 et son profil d'innocuité leur semblent similaires à ceux observés avec les autres agents biologiques. Le tézépélumab pourrait également être utilisé chez les patients atteints d'asthme grave non-T2 puisqu'il existe peu de traitements alternatifs efficaces pour ce phénotype. Cependant, les cliniciens estiment que l'effet du tézépélumab chez ces patients est plus modeste que celui observé pour le phénotype T2 et que tous les patients ayant un asthme grave non T2 ne pourront espérer obtenir une réponse adéquate.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- L'asthme grave est une maladie chronique invalidante aux répercussions importantes sur la santé et la qualité de vie des patients atteints. Les exacerbations qui peuvent survenir sont considérées comme des événements médicaux majeurs, qui peuvent s'apparenter selon certains cliniciens à une crise cardiaque. Les 2 principaux objectifs de traitement sont la réduction de la survenue des exacerbations et de la dose de corticostéroïdes oraux pour ceux dont l'asthme en est dépendant.
- Les agents biologiques, comme le benralizumab et le mépolizumab, font partie des thérapies complémentaires de l'asthme grave inscrites sur les listes. Généralement, les agents biologiques sont considérés comme efficaces pour le traitement de l'asthme de phénotype T2, mais certains patients obtiennent une réponse incomplète. L'utilisation des agents biologiques a par ailleurs permis de réduire la proportion de patients ayant besoin de corticostéroïdes oraux pour contrôler leur asthme. Aucun agent ne cible l'asthme grave non-T2.

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).

- Il existe un besoin de médicaments pouvant rendre possible une rémission clinique chez les patients atteints d'asthme grave T2 qui n'atteignent pas un tel niveau de contrôle avec les agents biologiques actuels. Un besoin de santé existe également en ce qui concerne des traitements biologiques permettant de cibler l'asthme grave non-T2 compte tenu de l'absence de thérapie efficace. Par ailleurs, l'ajout sur les listes d'agents biologiques permettant de prendre en charge les adolescents atteints d'asthme grave serait souhaitable.
- Le tézépélumab cible une cytokine différente des autres traitements biologiques de l'asthme, la TSLP. Celle-ci jouerait un rôle en amont de la cascade inflammatoire, principalement pour l'asthme T2, mais aussi possiblement pour le phénotype non-T2. Il s'agit du 1^{er} biologique homologué pour l'asthme grave sans égard au phénotype.
- De bonne qualité méthodologique, l'étude clinique NAVIGATOR permet de conclure qu'en ajout aux médicaments standards de l'asthme, un traitement de 52 semaines au tézépélumab est supérieur à un placebo pour la réduction du taux annuel d'exacerbations de l'asthme, chez des patients atteints d'asthme grave non contrôlé. De l'avis des experts, cela est jugé cliniquement significatif et suffisant en soi pour conclure à l'efficacité du tézépélumab, quel que soit le phénotype présent.
- Les résultats d'efficacité et d'innocuité d'études cliniques obtenus chez des adultes atteints d'asthme sont généralement extrapolés à une population d'adolescents. Ainsi, bien que l'étude NAVIGATOR comporte un faible nombre d'adolescents, les experts sont d'avis que les conclusions de cette étude s'appliquent également à cette population.
- Les résultats de l'étude SOURCE ne sont pas concluants et ne permettent pas de démontrer que le tézépélumab est supérieur au placebo pour la réduction des doses de corticostéroïdes oraux chez des patients adultes atteints d'asthme grave corticodépendant.
- L'étude de prolongation DESTINATION suggère que le profil d'innocuité dans le cas d'un traitement prolongé au tézépélumab demeure acceptable et que son efficacité se maintient. Un nombre plus élevé d'effets indésirables de nature cardiaque a cependant été noté chez le groupe traité au tézépélumab. Les cliniciens consultés considèrent que le tézépélumab est un médicament qui semble bien toléré. Ils ont toutefois mentionné qu'ils porteront une attention particulière à ceux-ci, particulièrement chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires. Cela pourrait influencer le choix du traitement biologique en défaveur du tézépélumab. Par ailleurs, comme cela est le cas avec la plupart des agents biologiques, il existe peu de données d'innocuité portant sur l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite.
- Les résultats des comparaisons indirectes utilisant la méthode *simulated treatment comparison* suggèrent que l'efficacité du tézépélumab est semblable à celles des autres agents biologiques, comme le benralizumab ou le mépolizumab qui sont inscrits sur les listes. Compte tenu de l'absence de comparaison de l'innocuité des traitements, rien ne peut être conclu à cet égard. Cependant, le profil d'innocuité du tézépélumab apparaît comparable à celui des autres agents biologiques.
- Selon les cliniciens consultés, le tézépélumab pourrait devenir une option thérapeutique additionnelle pour les patients atteints d'asthme grave T2 particulièrement pour ceux qui ne parviennent pas à obtenir une rémission clinique ou qui éprouvent des effets indésirables avec l'utilisation d'un autre agent biologique. Bien que l'ampleur de l'effet soit moins importante pour l'asthme grave non-T2, le tézépélumab pourrait également être utilisé chez les patients ayant ce phénotype d'asthme puisqu'il existe peu de traitements alternatifs efficaces.

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).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ayant exercé leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du tézépélumab est reconnue pour le traitement de l'asthme grave.

Motifs de la position majoritaire

- Les membres en faveur reconnaissent que la réduction de la survenue des exacerbations de l'asthme représente un objectif important de traitement, car elles peuvent avoir des conséquences sur la santé du patient.
- Les membres reconnaissent que l'efficacité du tézépélumab sur la réduction du taux d'exacerbations de l'asthme est démontrée, quel que soit le phénotype de la maladie.
- L'ampleur de l'effet sur la réduction du taux d'exacerbation est moindre chez les patients ayant un taux d'éosinophiles sanguin inférieur à 300 cellules/microlitre au départ. S'appuyant sur l'avis des cliniciens consultés, les membres estiment que ces résultats, bien que modestes, sont tout de même cliniquement significatifs.
- Bien que peu d'adolescents aient été inclus dans les études, ils estiment que les résultats d'efficacité et d'innocuité obtenus chez les adultes peuvent être extrapolés à la population adolescente.
- Les membres ont souligné l'importance pour les cliniciens de réaliser un phénotypage des patients atteints d'asthme grave avant l'amorçage d'un traitement par un agent biologique, car celui-ci peut mener à une altération des niveaux des biomarqueurs et compromettre la sélection de la thérapie subséquente en cas d'échec du traitement. Cela vaut également pour le tézépélumab, bien qu'il puisse être efficace, peu importe le phénotype de l'asthme.
- Les membres considèrent que le tézépélumab est un médicament sécuritaire qui semble bien toléré en cas de traitement prolongé allant jusqu'à 2 ans.
- Sur la base des résultats des comparaisons indirectes, les membres sont d'avis de conclure que l'efficacité du tézépélumab pour la réduction des exacerbations semble similaire à celles des autres agents biologiques ciblant l'asthme grave T2. Bien que l'absence de comparaison de l'innocuité soit une limite, ils sont d'avis que cela ne constitue pas un obstacle à la reconnaissance de la valeur thérapeutique du tézépélumab. Son profil d'innocuité leur apparaît somme toute comparable à celui des autres agents biologiques.
- Les membres estiment que le besoin de santé à combler est important pour les patients atteints d'asthme grave non T2. Le tézépélumab représente une nouvelle option de traitement pour ceux-ci. Par ailleurs, pour les patients ayant un asthme grave T2, il représente une alternative thérapeutique additionnelle au mécanisme d'action distinct des autres agents biologiques. Enfin, compte tenu de l'absence d'agent biologique sur les listes, le tézépélumab représente une nouvelle option de traitement de l'asthme grave pour les adolescents.

Motifs de la position minoritaire

- De l'avis des membres en défaveur, il existe des incertitudes quant à la signification clinique de l'ampleur de l'effet obtenu avec le tézépélumab chez la population atteinte d'asthme grave considéré non-T2. De plus, les mécanismes par lesquels le tézépélumab agit dans les cascades inflammatoires de ce phénotype demeurent peu décrits et incertains.

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).

- Bien que la réduction des doses de corticostéroïdes oraux constitue l'un des objectifs principaux de traitement de l'asthme en clinique, les données ne permettent pas de conclure que le tézépélumab favorise cela chez les patients dont l'asthme est corticodépendant, ce qui contraste avec les autres agents biologiques.
- Comme il s'agit d'un nouveau médicament, des incertitudes quant au profil d'innocuité à plus long terme du tézépélumab sont présentes. De plus, certains membres ont fait remarquer que les données sur l'utilisation de ce médicament sont très limitées pour les femmes enceintes ou qui allaitent, ce qui est par ailleurs également le cas pour la plupart des agents biologiques.
- Bien que l'indication homologuée englobe la population adolescente, des membres ayant exprimé la position minoritaire jugent que le nombre de patients inclus dans les études pour cette tranche d'âge est trop faible pour informer sur l'innocuité du tézépélumab. Cela est considéré comme important étant donné que ce médicament est doté d'un nouveau mécanisme d'action et qu'il pourrait être pris à long terme.

JUSTESSE DU PRIX

Le coût d'acquisition de Tezspire^{MC} et de ses principaux comparateurs se trouve dans le tableau suivant.

Coûts d'acquisition de Tezspire^{MC} et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement par année ^c
Tézépélumab, Sol. Inj. S.C. Tezspire ^{MC}	210 mg toutes les 4 semaines	1 938,46 \$/stylo ou seringue de 110 mg/ml (1,91 ml)	25 200 \$
COMPARATEURS POUR LES PATIENTS ADULTES ADMISSIBLES AUX AGENTS BIOLOGIQUES			
Benralizumab, Sol. Inj. S.C. Fasentra ^{MC}	30 mg toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis	3 876,92 \$/stylo ou seringue de 30 mg/ml (1 ml)	31 015 \$ (année 1) 25 200 \$ (année 2+)
	30 mg toutes les 8 semaines		
Mépolizumab, Sol. Inj. S.C. et Pd. Inj. S.C. Nucala ^{MC}	100 mg toutes les 4 semaines	1 938,46 \$/stylo ou seringue de 100 mg/ml (1 ml) ou fiole de 100 mg	25 200 \$
COMPARATEURS POUR LES PATIENTS ADULTES NON ADMISSIBLES AUX AGENTS BIOLOGIQUES			
Standards de soins ^d			s. o. ^e

Pd. Inj. S.C. : Poudre pour injection sous-cutanée; Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée; s. o. : Sans objet.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou selon l'usage clinique courant.

b Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant et de ceux de la *Liste des médicaments* (février 2023).

c Ce calcul tient compte d'une utilisation parfaite des médicaments. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Les lignes directrices canadiennes et internationales recommandent une approche de traitement échelonnée qui combine les traitements de secours, les agents de contrôle (p. ex. les corticostéroïdes inhalés, les bêta-agonistes à longue action et les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes) ainsi que les thérapies complémentaires telles que les corticostéroïdes oraux ou des antagonistes muscariniques à longue action (Fitzgerald, Yang, GINA).

e Les agents biologiques présentés sont des traitements d'appoint. Les soins standards sont donc non différentiels.

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).

À titre informatif, le dupilumab (24 397 à 25 336 \$ par année, selon l'année 1 ou 2+) et l'omalizumab (8 034 à 40 170 \$ par année, selon le poids et la concentration initiale des IgE spécifiques aux aéroallergènes) ont également l'indication de traitement d'entretien d'appoint en asthme grave et ils sont utilisés en pratique. Ces derniers sont remboursés pour certains patients, sous certaines conditions, par l'entremise de la mesure de patient d'exception de la RAMQ. Ces agents biologiques, ainsi que le mépolizumab, peuvent aussi être utilisés en pratique chez les patients âgés de 12 à 17 ans dans le cadre de cette mesure.

Il faut de plus noter que le dupilumab a fait l'objet d'une lettre d'intention le 10 mars 2023 dont le Québec pourrait être l'un des signataires. Le cas échéant et advenant son inscription, le dupilumab constituerait un comparateur.

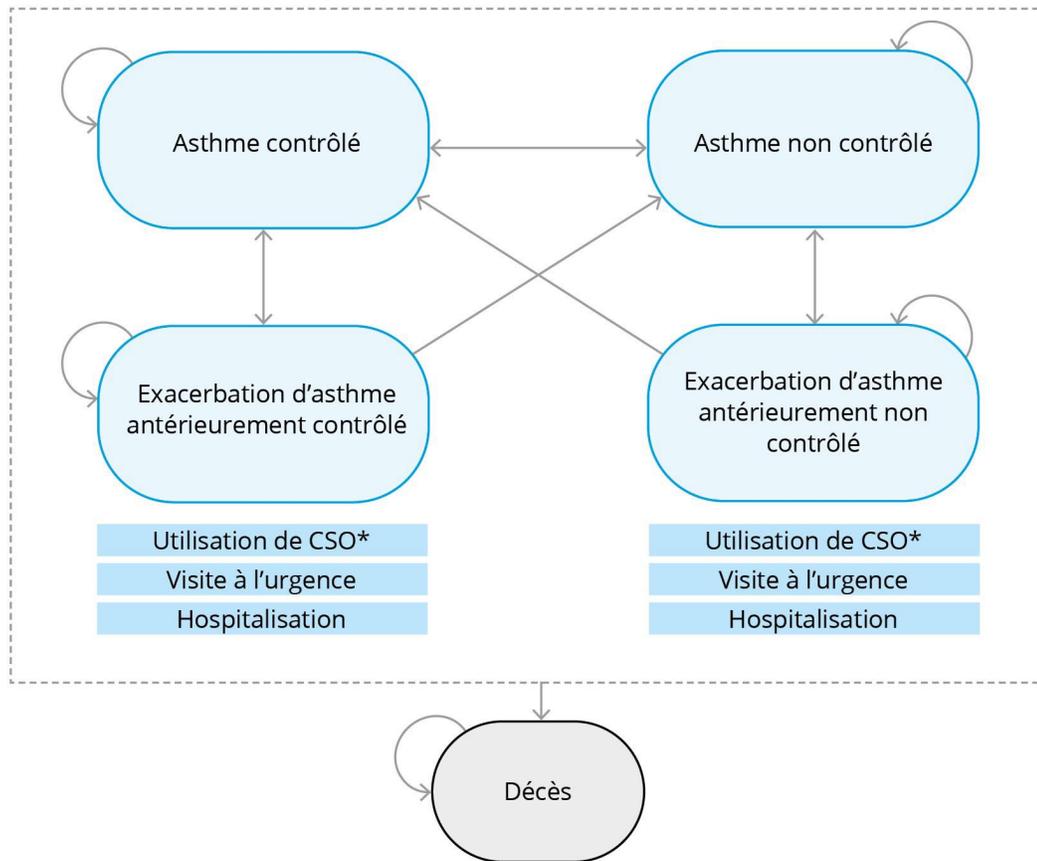
RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du tézépélumab en ajout aux soins standards comparativement aux mêmes soins standards, mais sans agent biologique, pour le traitement d'entretien d'appoint chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus atteints d'asthme grave. Cette analyse :

- se base sur le modèle de Markov présenté à la figure 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).

Représentation adaptée de la structure du modèle pharmacoeconomique



*Corticostéroïdes oraux

- porte sur un horizon temporel de 50 ans représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie notamment sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude NAVIGATOR et SOURCE. Les résultats cliniques sont extrapolés sur l'ensemble de l'horizon temporel en présumant le maintien de la réponse après 1 an de traitement. Celle-ci se traduit par un taux annualisé d'exacerbation de l'asthme spécifique à chacun des traitements;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire EQ-5D-5L et tirées des études NAVIGATOR et SOURCE, alors que les exacerbations sont associées à des décréments;
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments ainsi que les coûts associés au suivi médical, aux hospitalisations et aux visites aux urgences. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité.

Selon le fabricant, le RCUI du tézépélumab en appoint aux soins standards comparativement aux soins standards, selon une approche probabiliste, est estimé en moyenne à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné).

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 l'INESSS, bien que dans l'ensemble la qualité méthodologique de cette analyse par rapport aux soins standards soit adéquate, elle ne permet d'évaluer l'efficacité du tézépélumab que pour les patients ayant un asthme grave non maîtrisé qui présentent notamment un taux d'ÉOS de < 150 cellules/microlitre, représentant principalement ceux avec un phénotype non-T2.

En effet, pour les patients admissibles aux agents biologiques dont les critères de remboursement de la RAMQ ont pour objectif de cibler l'asthme grave T2, cette analyse contre les soins standards est inadaptée compte tenu de la disponibilité d'agents biologiques remboursés permettant le contrôle de la maladie, soit le benralizumab et le mépolizumab. Pour cette seconde sous-population, l'INESSS a plutôt opté pour une analyse de minimisation des coûts afin d'évaluer l'efficacité du tézépélumab.

Comparaison avec les soins standards chez les adultes non admissibles au benralizumab et au mépolizumab

Pour cette comparaison reposant sur l'analyse coût-utilité soumise par le fabricant, l'INESSS a relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et il a effectué des analyses avec les modifications suivantes :

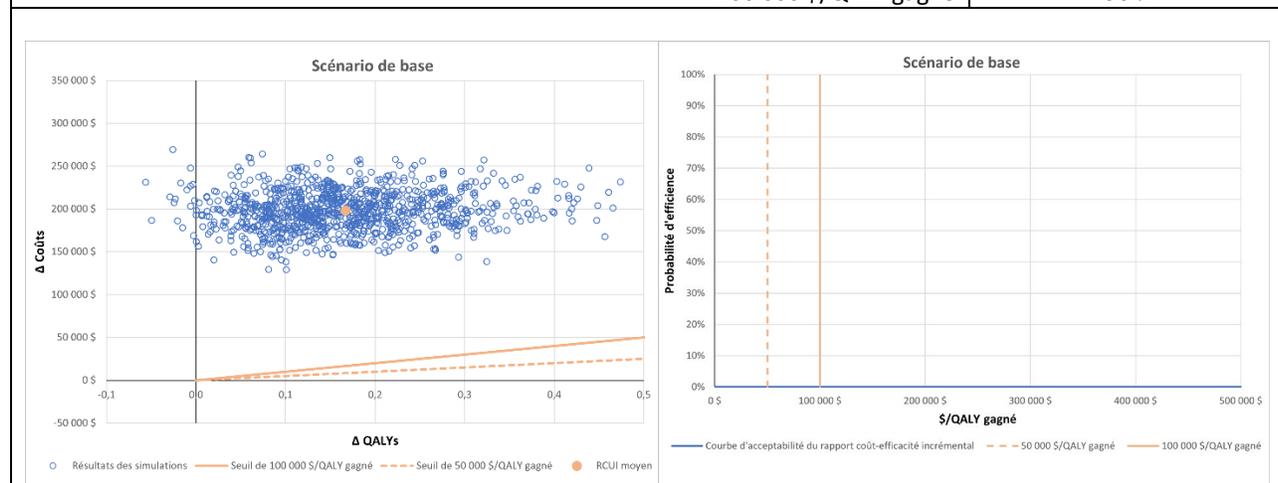
- Efficacité : le fabricant a retenu la réduction du TAEA et la variation du score ACQ-6 mesurant le contrôle de l'asthme, observées dans l'ensemble de la population des études NAVIGATOR et SOURCE.
 - TAEA : Dans son analyse, l'INESSS retient plutôt la réponse spécifique à la sous-population qui ne serait pas admissible aux agents biologiques.
 - Contrôle de l'asthme : Dans son analyse, l'INESSS retient la même probabilité de transiter d'un état où l'asthme n'est pas contrôlé vers un autre où celui-ci est contrôlé pour les traitements. En effet, la différence de variation du paramètre secondaire ACQ-6 dans NAVIGATOR [REDACTED]. De plus, une incertitude persiste quant à l'état de contrôle pour les résultats entre 0,75 et 1,50 (GINA).
- Risque de mortalité : le fabricant accorde au tézépélumab un gain de survie non démontré par l'entremise de sa capacité à réduire les exacerbations. À partir de la documentation scientifique répertoriée et analysée, l'INESSS estime que les risques de décès liés à la survenue d'exacerbations de l'étude de Engelkes (2020) sont plus conservateurs, et les adont retenus. Cependant, compte tenu du niveau d'incertitude associé à ce paramètre et de ses conséquences importantes sur les résultats, l'INESSS a exploré en analyse de sensibilité l'utilisation des valeurs retenues par le fabricant, tout comme les conséquences de réduire davantage ce risque.
- Qualité de vie et utilité : le fabricant a retenu une méthode dans la détermination des valeurs d'utilité qui octroie un avantage au tézépélumab indépendamment de l'état de santé. Considérant le contexte clinique et les données connues, l'INESSS adhère plutôt à une approche par état de santé sans accorder d'avantage spécifique au tézépélumab.

De plus, une limite importante a été relevée. Bien que l'état de contrôle de l'asthme représente un facteur de risque pour les exacerbations (GINA), il n'informe pas sur l'intensité des ressources requises pour prendre en charge celles-ci, selon les experts consultés, contrairement à ce que suppose le fabricant. Cette limite structurelle du modèle augmente l'incertitude des résultats et il est difficile de prévoir l'ampleur de ses conséquences.

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).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant Tezspire^{MC} en ajout aux soins standards, aux soins standards pour le traitement d'entretien d'appoint chez les adultes atteints d'asthme grave

	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE) ^a				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)				
INESSS				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE) ^{a,b}	0,16	0,17	198 162	1 188 296 ^c
ANALYSE DE SENSIBILITÉ : SCÉNARIO INFÉRIEUR (APPROCHE DÉTERMINISTE) ^d	-0,03	0,01	198 227	23 520 334
ANALYSE DE SENSIBILITÉ : SCÉNARIO SUPÉRIEUR (APPROCHE DÉTERMINISTE) ^e	0,52	0,50	203 704	403 912
Réduction du prix de Tezspire ^{MC} pour atteindre :				
50 000 \$/QALY gagné				94 %
100 000 \$/QALY gagné				90 %



Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- Elle repose sur 1 000 tirages de valeurs aléatoires à partir de lois de probabilité spécifiques pour chacun des paramètres de l'analyse.
- D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant, notamment quant aux coûts associés au tézépélumab, à la réduction de dose de corticostéroïdes oraux et à la productivité.
- L'utilisation de la perspective sociétale a un impact marginal sur les résultats. Par ailleurs, le scénario de base, selon une approche déterministe, est de 1 113 946 \$/QALY gagné.
- Scénario selon lequel le risque de décès lié à la survenue d'exacerbations serait de moindre ampleur. La probabilité de décès de la population générale à l'âge moyen des patients qui présentent un taux d'ÉOS de < 150 cellules/microlitres dans les études pivots est retenue.
- Scénario qui retient que la sous-population est étendue aux patients ayant un taux sanguin d'éosinophiles à < 300 cellules/microlitre ainsi que des valeurs retenues par le fabricant en ce qui concerne le risque de décès.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable est de 1 188 296 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, il varie de 403 912 à 23 520 334 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 \$/QALY gagné est de 0 %.

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 obtenir un RCUI de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, un prix de vente garanti inférieur de 94 et 90 %, respectivement, doit être appliqué au tézépélumab.

Comparaison avec le benralizumab et le mépolizumab chez les adultes admissibles

Pour cette comparaison, l'analyse de minimisation des coûts :

- porte sur un horizon temporel de 1 an;
- suppose une efficacité comparable, celle-ci reposant sur les résultats exploratoires de la comparaison indirecte basée sur la méthode STC précitée.
- repose sur l'hypothèse d'une innocuité et son fardeau globalement comparables entre les agents biologiques. Cette hypothèse recoupe entre autres la position des experts consultés.
- est réalisée selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) qui tient compte des coûts différentiels, soit ceux d'acquisition en médicament, la marge bénéficiaire du grossiste et des services professionnels du pharmacien.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Tezspire^{MC} au benralizumab et au mépolizumab, pour le traitement d'entretien d'appoint chez les adultes atteints d'asthme grave (INESSS)

Médicament	Coût de traitement pour un an ^a	Parts de marché ^b
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)		
Tézépélumab	25 969 \$	s. o.
Coût moyen pondéré	26 033 \$	100 %
Benralizumab	26 206 \$ ^c	27 %
Mépolizumab	25 969 \$	73 %

s. o. : Sans objet.

- a Les estimations incluent les coûts d'acquisition en médicament, ainsi que ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Ces coûts sont estimés à partir des prix de vente garantis soumis par le fabricant et de ceux de la *Liste des médicaments* (février 2023).
- b Ces parts sont obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} décembre 2021 au 30 novembre 2022, selon le nombre de patients.
- c Le coût d'acquisition annuel du benralizumab repose sur une pondération du coût de la 1^{re} année d'utilisation et de celui des années subséquentes à la dose d'entretien. Cette pondération est dérivée des statistiques de facturation de la RAMQ.

Il en ressort que le traitement d'un patient par le tézépélumab plutôt qu'au benralizumab ou qu'au mépolizumab s'accompagne de bénéfices de santé similaires et d'un coût d'acquisition inférieur au coût moyen pondéré des comparateurs.

Toutefois, il convient de rappeler que le benralizumab ([INESSS 2018](#)) et le mépolizumab ([INESSS 2016](#)) avaient été jugés non efficaces pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave par l'INESSS lors de leur évaluation et depuis, ont fait l'objet d'ententes d'inscription confidentielles.

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

L'asthme grave entraîne un fardeau pour la personne qui en est atteinte et pour son entourage. Les consultations médicales rapprochées et imprévues causent une augmentation de l'utilisation des soins de santé et peuvent interférer avec les activités académiques, professionnelles et familiales (Lee, Soong). 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).

raison des symptômes de l'asthme non contrôlé, plusieurs patients auront de la difficulté à effectuer leurs activités quotidiennes. Ces limitations se répercutent sur la qualité de vie (Soong). Chez les patients plus jeunes, l'asthme grave peut limiter la participation aux activités sportives et se répercuter sur le rendement scolaire en raison d'absentéisme (Fleming 2019).

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

De façon générale, un traitement efficace de l'asthme pourrait procurer une amélioration du contrôle de l'asthme se traduisant notamment par une réduction des épisodes d'exacerbations, de l'utilisation des soins de santé qui en découlent et de leurs répercussions sur la vie du patient et de ses proches. Certains traitements semblent également faciliter la prise en charge concomitante de certaines comorbidités fréquentes chez les asthmatiques, comme les polypes nasaux. Par ailleurs, un traitement dont l'administration à domicile est facilitée par exemple par un dispositif d'auto-injection pourrait contribuer à la réduction du nombre de visites médicales en cliniques spécialisées. À l'exception de la réduction des exacerbations, il n'existe pas de données montrant des bénéfices en faveur du tézépélumab pour les autres aspects susmentionnés.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse soumise par le fabricant vise à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription du tézépélumab pour le traitement d'entretien d'appoint chez les adultes et les adolescents de 12 ans et 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 et regroupent les 2 phénotypes d'asthme grave T2 et non-T2.

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	Valeurs (valeurs autres)	
	Fabricant	INESSS ^a
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Proportion de patients atteints d'asthme grave non contrôlé	█ %	s. o.
Nombre annuel de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans)	█, █ et █	954, 971 et 986
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché actuelles		
Soins standards sans agent biologique	█ %	23 % (±30 %)
Avec agent biologique ^b	█ %	77 %
Parts de marché du tézépélumab (sur 3 ans)	█, █ et █ %	16 %
Principale provenance de ces parts de marché	██████████	Soins standards sans agent biologique
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen annuel par personne traitée		
Tézépélumab	█ \$	25 969 \$
Soins standards sans agent biologique	█ \$	s. o.
Avec agent biologique ^{b,c}	█ à █ \$	25 585 \$ à 29 072 \$

s. o. : Sans objet.

a Dans son analyse, l'INESSS a détaillé une population représentant le nombre annuel de patients nouvellement admissibles et les parts de marché associées.

b Le benralizumab et le mépolizumab, ainsi que le dupilumab et l'omalizumab. Ces 2 derniers ne sont toutefois offerts que par l'entremise de la mesure de patient d'exception de la RAMQ. ██████████

c Les coûts d'acquisition présentés concernent 1 dose d'entretien. Le coût moyen de la 1^{re} année serait plutôt de 31 489 \$ et 26 796 \$ pour le benralizumab et le dupilumab, respectivement.

Selon le fabricant, le traitement de █ patients aurait une incidence budgétaire sur 3 ans de █ \$ pour la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant ne permet pas d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la population ciblée par l'indication, car, notamment, celui-ci fait abstraction de la population atteinte d'asthme grave non contrôlé de type non-T2 comme source importante des parts de marché du tézépélumab. Par ailleurs, l'INESSS a préféré recourir à l'utilisation des données médico-administratives auxquelles il a accès et réaliser son propre modèle d'analyse à partir de celles-ci. La principale différence entre les 2 approches concerne donc la provenance des parts de marché : le fabricant émet l'hypothèse ██████████.

En accord avec l'avis des cliniciens consultés, l'INESSS adhère à l'hypothèse voulant que la majorité de celles-ci proviendrait plutôt des patients non admissibles à ces agents biologiques considérant le besoin de santé observé.

De plus, une limite importante a été relevée dans l'analyse du fabricant et de l'INESSS quant à la proportion de patients ayant un asthme grave non contrôlé qui n'est pas admissible aux agents biologiques offerts. D'ailleurs, la proportion utilisée par l'INESSS (23 %) repose sur l'avis des experts consultés. En analyse de sensibilité, ce paramètre est varié de plus et moins 30 %.

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).

Impacts budgétaires de l'inscription de Tezspire^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement d'entretien d'appoint chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus atteints d'asthme grave (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^{a,b}	3 772 667 \$	7 601 960 \$	11 479 225 \$	22 853 852 \$
Nombre de personnes	150	302	456	456 ^c
IMPACT NET^d				
RAMQ	1 439 435 \$	4 274 136 \$	7 026 106 \$	12 739 677 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^e			8 052 800 \$
	Scénario supérieur ^f			18 468 080 \$

- a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ, alors que dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais d'une franchise et d'une coassurance. Également, les établissements de santé peuvent aussi en assumer une partie à l'amorce du traitement ou lors d'une hospitalisation.
- b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Nombre total de personnes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.
- d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion inférieure de 30 % de patients ayant un asthme grave n'utilisant pas d'agent biologique en traitement d'appoint (16 % au lieu de 23 %).
- f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion supérieure de 30 % de patients ayant un asthme grave n'utilisant pas d'agent biologique en traitement d'appoint (30 % au lieu de 23 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 12,7 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du tézépélumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 456 patients seraient traités.

Il faut toutefois noter que puisque le tézépélumab est au même coût d'acquisition que celui du mépolizumab ou celui du benralizumab à la dose d'entretien, l'impact budgétaire net présenté ici reflète essentiellement le coût supplémentaire chez la sous-population qui n'est pas admissible aux agents biologiques, représentant principalement les patients ayant un asthme grave non-T2. Bien que ces derniers seraient environ le quart des patients atteints d'asthme grave non contrôlé, ils pourraient représenter environ 73 % des utilisateurs du tézépélumab.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Les agents biologiques comme le benralizumab et le mépolizumab sont des thérapies complémentaires de l'asthme grave T2 grave estimées efficaces. Cependant, certains patients obtiennent avec ceux-ci une réponse sous-optimale. Il n'existe aucun biologique indiqué pour le traitement de l'asthme grave non-T2. Aussi, aucun agent biologique n'est actuellement inscrit sur les listes pour le traitement des adolescents atteints d'asthme grave.

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).

- L'accès à de nouveaux traitements ayant un profil d'efficacité plus favorable que celui des biologiques actuels, permettant de cibler l'asthme grave non-T2 ou de traiter les adolescents atteints d'asthme grave serait souhaitable.
- Les données évaluées permettent de conclure qu'un traitement au tézépélumab réduit la survenue d'exacerbations de façon significative par rapport à un placebo, quel que soit le phénotype d'asthme présent et tant chez les adultes que les adolescents. L'ampleur de l'effet apparaît similaire à celle des autres biologiques ciblant l'asthme grave T2. Chez les patients ayant un taux d'ÉOS au départ de < 300 cellules/microlitre, les résultats sont estimés cliniquement significatifs, quoique d'ampleur modeste. Par ailleurs, l'effet global du tézépélumab semble se maintenir après 2 ans de traitement.
- Les résultats de l'étude SOURCE sont non concluants et ne permettent pas d'observer de bénéfices en faveur du tézépélumab pour la réduction de la dose de corticostéroïdes oraux chez les patients atteints d'asthme qui en est dépendant.
- Le tézépélumab présente un profil d'innocuité acceptable, comparable à celui des autres agents biologiques. Un nombre plus important d'effets indésirables de nature cardiaque a été observé lors de l'étude de prolongation DESTINATION. Cela devra être pris en compte dans le choix du traitement biologique, notamment chez des patients ayant des facteurs de risque préalables.
- Selon les cliniciens consultés, le tézépélumab pourrait représenter une option thérapeutique additionnelle pour les patients atteints d'asthme grave T2. Il pourrait également être le 1^{er} traitement biologique utilisé pour le traitement de l'asthme grave non-T2. Enfin, il s'agirait d'une nouvelle option de traitement pour les adolescents atteints d'asthme grave.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût d'acquisition du tézépélumab (25 200 \$) est le même que celui du mépolizumab ou du benralizumab à la dose d'entretien.
- Pour tenir compte des 2 sous-populations de l'indication reconnue (asthme grave non-T2 et T2), l'évaluation de l'efficacité du tézépélumab repose sur 2 analyses réalisées par l'INESSS.
- L'analyse coût-utilité par rapport aux soins standards suggère un RCUI moyen de 1 188 296 \$/QALY gagné. Ce dernier varie de 403 912 à 23 520 334 \$/QALY gagné selon, notamment, le risque de mortalité lié aux exacerbations. Une baisse de prix de vente garanti entre 94 et 90 % doit être appliquée au tézépélumab afin d'atteindre un RCUI de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, respectivement.
- L'analyse de minimisation des coûts par rapport aux 2 agents biologiques suggère quant à elle que le tézépélumab est d'un coût inférieur (-64 \$), ce qui représente un écart de < 1 %.
- Le benralizumab et le mépolizumab ont cependant été jugés non efficaces pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave par l'INESSS et ont depuis fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle (INESSS, 2018 et 2016 respectivement).

Conséquences de l'inscription sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

- Un traitement avec le tézépélumab pourrait permettre un meilleur contrôle des symptômes chez certains patients, quel que soit le phénotype d'asthme présent. Il n'existe cependant pas de données indiquant qu'il pourrait faciliter la gestion des comorbidités, permettre une plus grande productivité des patients et de leurs proches ou réduire l'utilisation des ressources en soins de santé qui découlent de la maladie.

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).

- Des coûts additionnels d'environ 12,7 M\$ seraient attendus sur le budget de la RAMQ au cours des 3 prochaines années. Il existe une incertitude concernant certains paramètres et selon les valeurs retenues dans les analyses de sensibilité, l'AIB peut varier de 8 à 18,5 M\$.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ayant exercé leur droit de vote sont majoritairement d'avis d'inscrire Tezspire^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'asthme grave.

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

Motifs de la position majoritaire

- Les membres en faveur de l'inscription estiment que l'ampleur du bénéfice obtenu avec le tézépélumab est cliniquement significative, quel que soit le phénotype d'asthme présent.
- Sur la base des résultats des comparaisons indirectes, les membres estiment que l'efficacité du tézépélumab semble similaire à celles des autres agents biologiques ciblant l'asthme grave T2.
- Bien qu'il n'y ait aucune donnée comparative d'innocuité, les membres considèrent que le tézépélumab est un médicament sécuritaire qui semble au moins aussi bien toléré que les autres agents biologiques.
- Le tézépélumab constitue une nouvelle option de traitement qui pourrait en partie combler le besoin de santé pour les patients atteints d'asthme grave non-T2. De plus, il représente une option thérapeutique additionnelle pour les patients atteints d'asthme grave T2 ainsi qu'un nouveau médicament pour les adolescents atteints d'asthme grave.
- Pour les patients qui ont accès au benralizumab ou au mépolizumab, les membres estiment que le remboursement du tézépélumab devrait se faire à coût nul, ou être générateur d'économies, pour le régime général d'assurance médicaments ou les établissements de santé, et ce, en tenant compte les rabais et ristournes confidentiels des ententes d'inscription en vigueur pour le produit ou ses comparateurs.
- Pour les patients non admissibles aux agents biologiques, représentant principalement ceux ayant un phénotype d'asthme grave non-T2, le ratio coût-utilité incrémental du tézépélumab est jugé très élevé, ce qui en fait une option non efficiente chez les patients non admissibles aux agents biologiques.
- Son usage engendrerait des coûts additionnels qui sont jugés élevés pour un faible nombre de patients.

Motifs de la position minoritaire

- Compte tenu de son nouveau mécanisme d'action et du faible nombre d'adolescents inclus dans les études, les membres en défaveur de l'inscription jugent que des incertitudes persistent quant à la survenue d'effets indésirables possibles chez cette population, en cas de traitement prolongé au tézépélumab.

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).

- Comme il n'a pas été démontré efficace pour réduire les doses de corticostéroïdes oraux, le tézépélumab leur apparaît globalement apporter des bénéfices moins grands que ceux des autres agents biologiques utilisés pour le traitement de l'asthme.
- Les coûts additionnels importants (198 162 \$) de l'ajout du tézépélumab aux soins standards ne peuvent être justifiés par les bienfaits cliniques qu'il apporte compte tenu de leur ampleur et des incertitudes relevées chez les patients non admissibles aux agents biologiques offerts au moment de l'analyse de l'INESSS.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du tézépélumab 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

Dans un souci de cohérence avec les présents travaux, l'INESSS recommande au ministre de modifier les indications reconnues en vigueur de Fasentra^{MC} (INESSS 2021) et de Nucala^{MC} (INESSS 2020). De plus, advenant la décision du ministre d'inscrire Xolair^{MC} (INESSS 2016) ou Dupixent^{MC} (INESSS 2021), sur les listes des médicaments pour le traitement de l'asthme, l'INESSS recommande au ministre de modifier les indications proposées antérieurement.

Les indications deviendraient les suivantes :

Fasentra^{MC} (benralizumab)

- ◆ pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave chez les adultes présentant pour l'année de référence définie comme étant la dernière année ou les 12 mois précédant le traitement par un agent biologique indiqué pour le traitement de l'asthme grave :
 - une concentration sanguine d'éosinophiles d'au moins 300 cellules/microlitre ($0,30 \times 10^9/l$);
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 dose élevée 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 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, pour l'année de référence.

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

- *Asthma Control Questionnaire (ACQ);*

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).

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

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, 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 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 éosinophilique grave nécessitant l'utilisation d'un corticostéroïde oral de façon continue depuis au moins 3 mois, chez les adultes.

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 au benralizumab.

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.

Nucala^{MC} (mépilizumab)

- ◆ pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave chez les adultes présentant ou ayant présenté :

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).

- 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, 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;
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 dose élevée 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.

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 pour la poursuite du traitement, 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 maximale de 100 mg tous les 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).

- ◆ pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave nécessitant l'utilisation d'un corticostéroïde oral de façon continue depuis au moins 3 mois, chez les adultes.

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 au mépilizumab.

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

Dupixent^{MC} (dupilumab)

- ◆ pour le traitement des patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'asthme grave, présentant pour l'année de référence définie comme étant la dernière année ou les 12 mois précédant le traitement par un agent biologique indiqué pour le traitement de l'asthme grave :
 - une concentration sanguine d'éosinophiles d'au moins 150 cellules/microlitre ($0,15 \times 10^9/l$);
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 dose élevée 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 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, pour l'année de référence.

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

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

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 pour la poursuite du traitement, 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.

Xolair^{MC} (omalizumab)

- ◆ pour le traitement des patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'asthme grave présentant pour l'année de référence définie comme étant la dernière année ou les 12 mois précédant le traitement par un agent biologique indiqué pour l'asthme grave:
 - un résultat positif à un test cutané ou à une épreuve de réactivité in vitro à un pneumoallergène apériodique et qui ont un niveau d'IgE d'au moins 30 UI/ml;
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 dose élevée équivalant à 500 mcg ou plus (12 ans à moins de 18 ans) ou à 1 000 mcg ou plus (18 ans ou plus) de propionate de fluticasone, d'un agoniste β_2 à longue action et

<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>

l'essai d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes ou d'un antimuscarinique à longue action en inhalation;

et

- au moins deux exacerbations 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, dans l'année de référence.

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

- *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 pour la poursuite du traitement, 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 maximale de 375 mg toutes les deux semaines.

- ◆ pour le traitement de l'asthme grave nécessitant l'utilisation d'un corticostéroïde oral de façon continue depuis au moins 3 mois, chez les personnes âgées de 12 ans ou plus qui ont obtenu un résultat positif à un test cutané ou à une épreuve de réactivité in vitro à un pneumoallergène apériodique et qui ont un niveau d'IgE d'au moins 30 UI/ml avant le début du traitement à l'omalizumab.

La durée maximale de chaque autorisation est 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 pour la poursuite du traitement, le médecin doit confirmer une diminution de la dose d'entretien de corticostéroïde équivalente à 10 mg ou plus de prednisone ou d'au moins 50 % par rapport à celle avant le début du traitement à l'omalizumab.

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 375 mg toutes les deux semaines.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence de la santé publique du Canada.** Rapport du système canadien de surveillance des maladies chroniques : L'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) au Canada, 2018. Disponible au : <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/diseases-conditions/asthma-chronic-obstructive-pulmonary-disease-canada-2018/pub-fra.pdf>
- **Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et coll.** Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189–97.
- **Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et coll.** Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388(10056):2115-27.
- **Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, et coll.** Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1720-45.
- **Chapman K, Remtulla A, Gendron A, et coll.** Regional variation in asthma prevalence and oral corticosteroid use for Canadian Patients: Heat Map Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:A1835.
- **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.
- **Engelkes M, de Ridder MA, Svensson E, et coll.** Multinational cohort study of mortality in patients with asthma and severe asthma. *Respiratory Medicine* 2020;165:105919.
- **Fanta CH, Barrett NA.** An overview of asthma management. UpToDate. Mis à jour le 2 novembre 2022.
- **FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et coll.** Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388(10056):2128-41.
- **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.
- **Fleming M, Fitton CA, Steiner MFC, et coll.** Educational and health outcomes of children treated for asthma: Scotland-wide record linkage study of 683 716 children. *Eur Respir J* 2019;54(3):1802309.
- **Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose C, et coll.** Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets* 2020;24(8):777-92.
- **Global Initiative for Asthma (GINA).** Global strategy for asthma management and prevention. 2022. [En ligne. Page consultée le 13 février 2023]. Disponible à : <https://ginasthma.org/>
- **Globe G, Wiklund I, Mattera M, et coll.** Evaluating minimal important differences and responder definitions for the asthma symptom diary in patients with moderate to severe asthma. *J Patient Rep Outcomes* 2019;3(1):22.
- **Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et coll.** Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154(9):573-82.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Cinquair^{MC} – Asthme éosinophilique grave. Québec. Qc :INESSS;2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Xolair_asthme_2016_07.pdf

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).

- **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
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Fasentra^{MC} – Asthme éosinophilique grave. Québec. Qc :INESSS;2018. Disponible à :
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2018/Fasentra_2018_08.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Fasentra^{MC} – Asthme éosinophilique grave. Québec. Qc :INESSS;2019. Disponible à :
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2019/Fasentra_2019_02.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Fasentra^{MC} – Asthme éosinophilique grave. Québec. Qc :INESSS;2021. Disponible à :
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2021/Fasentra_Pen_2021_02.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Nucala^{MC} – Asthme éosinophilique grave. Québec. Qc :INESSS;2016. Disponible à :
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2016/Nucala_2016_10.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Nucala^{MC} – Asthme éosinophilique grave. Québec. Qc :INESSS;2018. Disponible à :
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2018/Nucala_RevCritere_2018_08.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Nucala^{MC} – Asthme éosinophilique grave. Québec. Qc :INESSS;2020. Disponible à :
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Avril_2020/Nucala_2020_03.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Xolair^{MC} – Asthme. Québec. Qc :INESSS;2016. Disponible à :
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Xolair_asthme_2016_07.pdf
- **Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et coll.** Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14(4):902-7.
- **Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, et coll.** Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005a;99(5):553-8.
- **Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, et coll.** Modification of the asthma quality of life questionnaire (standardised) for patients 12 years and older. *Health Qual Life Outcomes* 2005b;3:58.
- **Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, et coll.** Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2006;100(4):616-21.
- **Kuruvilla ME, Lee FEH, Lee GB.** Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56(2): 219-33.
- **Lee TY, Petkau J, Mangat N, et coll.** 16-year trends in asthma hospital admissions in Canada. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2022;129(4):475-480.
- **Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et coll.** Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2021;384 (19):1800-09.
- **Menzies-Gow A, Steenkamp J, Singh S, et coll.** Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *J Med Econ* 2022;25(1):679-90.

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).

- **Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, et coll.** Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med.* 2023 Jan 23:S2213-2600(22)00492-1. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00492-1. Online ahead of print.
- **Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et coll.** Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448–58.
- **Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et coll.** Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma (MENSA). *N Engl J Med* 2014;371:1198-207.
- **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.
- **Roche N, Garcia G, de Larrand A, et coll.** Real-life impact of uncontrolled severe asthma on mortality and healthcare use in adolescents and adults: findings from the retrospective, observational RESONANCE study in France. *BMJ Open* 2022;12(8):e060160.
- **Soong W, Chipps BE, O’Quinn S, et coll.** Health-related quality of life and productivity among US patients with severe asthma. *J Asthma Allergy* 2021;14:713-25.
- **Statistique Canada.** Asthma, by age group. 26 août 2022. [En ligne. Page consultée le 15 février 2023]. Disponible à : <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/en/tv.action?pid=1310009608>
- **Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, et coll.** Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Resp Med* 2022;10(7):650-60.
- **Yang CL, Hicks EA, Mitchel P, et coll.** Canadian Thoracic Society 2021 Guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. *Can J Respir Crit Care Sleep Med* 2021;5(6):348-61.

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. 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).