

NUCALA^{MC} – Asthme éosinophilique grave

OCTOBRE 2016

Marque de commerce : Nucala

Dénomination commune : Mépolizumab

Fabricant : GSK

Forme : Poudre pour injection sous-cutanée

Teneur : 100 mg

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Nucala^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave, à moins que les conditions suivantes soient respectées. Le cas échéant, une indication reconnue est proposée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave chez les adultes :
 - qui ont une concentration sanguine d'éosinophiles d'au moins 150 cellules/microlitre ($0,15 \times 10^9/l$) au moment d'amorcer le traitement par le mépolizumab ou d'au moins 300 cellules/microlitre ($0,3 \times 10^9/l$) au cours des 12 mois précédant le traitement par le mépolizumab;
et
 - dont les symptômes ne sont pas maîtrisés malgré un traitement optimal. Par traitement optimal, on entend une utilisation d'un corticostéroïde inhalé à une dose équivalente à 1 000 mcg de propionate de fluticasone, un agoniste β_2 à longue action et l'essai d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, d'un antimuscarinique à longue action en inhalation ou de la théophylline;
et
 - ayant présenté au moins deux exacerbations dans la dernière année nécessitant l'usage d'un corticostéroïde systémique ou une augmentation de la dose de ce dernier chez les patients qui en reçoivent de façon continue.

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

- le résultat au questionnaire *Asthma Control Questionnaire* (ACQ);
ou
- le résultat au questionnaire *Asthma Control Test* (ACT);

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

- ou
- le résultat au questionnaire *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ);
- ou
- le résultat au questionnaire *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ).

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

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

Lors de la deuxième demande, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, 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.

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

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

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

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

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

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

Lors de la deuxième demande, 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 au mépolizumab.

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

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

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

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

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

À l'intention du public

Nucala^{MC}, ou mépolizumab, est un médicament utilisé pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave. Les patients atteints de cette maladie représentent un sous-groupe des asthmatiques graves. Les symptômes sont notamment la toux et la difficulté à respirer. Les médicaments principalement utilisés pour cette condition sont un corticostéroïde en inhalation à dose élevée et un bronchodilatateur en inhalation à longue action. En dépit de ces traitements, certains patients continueront de présenter un asthme non contrôlé et pouvant nécessiter la prise d'un corticostéroïde oral. Ce dernier peut causer des effets indésirables et des complications importantes.

Les résultats de deux études de bonne qualité montrent que Nucala^{MC} diminue les exacerbations, les hospitalisations, les consultations à l'urgence et l'usage des corticostéroïdes oraux. Toutefois, l'ampleur de ces bénéfices est jugée modeste. De plus, Nucala^{MC} entraîne une amélioration perceptible de la qualité de vie.

Le prix de Nucala^{MC} est très élevé. De plus, le rapport entre son coût et les bienfaits qu'il procure est aussi très élevé lorsqu'il est comparé aux traitements standards utilisés seuls. Par ailleurs, il est estimé que Nucala^{MC} entraînerait des coûts à la RAMQ de près de 34 millions de dollars au cours des 3 prochaines années pour traiter environ 548 personnes.

Comme les ressources sont limitées, l'INESSS doit émettre des recommandations pour que celles-ci soient investies de façon responsable afin de permettre d'aider le plus de patients possible dans l'ensemble du système de santé. C'est pourquoi l'INESSS croit qu'il serait plus responsable que le fabricant contribue à la diminution du fardeau économique sur le système de santé.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le mépolizumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 kappa qui se lie à l'interleukine-5 (IL-5), ce qui réduit la production et la survie des éosinophiles. Les éosinophiles sont des médiateurs de l'inflammation des voies respiratoires et leur nombre est augmenté chez les asthmatiques non contrôlés. Le mépolizumab est indiqué à titre de médicament d'appoint pour le traitement d'entretien de l'asthme éosinophilique grave chez les patients adultes dont l'état n'est pas adéquatement maîtrisé malgré l'utilisation d'un corticostéroïde en inhalation (CSI) à dose élevée jumelée à un ou plusieurs autres médicaments de prévention, et dont le nombre d'éosinophiles dans la circulation sanguine s'élève à au moins 150 cellules par microlitre au moment d'amorcer le traitement par Nucala^{MC} ou à au moins 300 cellules par microlitre au cours des 12 mois précédents. Pour le traitement de cette maladie, plusieurs médicaments sont inscrits sur les listes, entre autres, les corticostéroïdes inhalés (CSI) et les agonistes β_2 à longue action (BALA). Il s'agit de la première évaluation de Nucala^{MC} par l'INESSS.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique, les essais MENSA (Ortega 2014) et SIRIUS (Bel 2014) ont été retenus. De plus, une comparaison indirecte non publiée a été considérée.

L'étude MENSA est un essai multicentrique réalisé en groupes parallèles, à répartition aléatoire et à double insu. Cette étude, d'une durée de 32 semaines, a pour but de comparer notamment l'efficacité et l'innocuité du mépolizumab administré toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée à la dose de 100 mg à celles du placebo. Elle a été réalisée chez 576 personnes atteintes d'asthme éosinophilique grave non contrôlé, c'est-à-dire qui ont présenté au moins deux exacerbations nécessitant la prise de corticostéroïdes systémiques dans l'année précédente, malgré un traitement avec un CSI à dose élevée correspondant à au moins 880 mcg de propionate de fluticasone associé à un deuxième agent. La prise de corticostéroïdes oraux était permise. Les patients devaient également présenter un décompte d'éosinophiles sanguins de 150 cellules par microlitre ou plus pendant la phase de sélection des participants ou de 300 cellules par microlitre ou plus dans les 12 mois précédant le début de l'étude. Les principaux résultats obtenus à 32 semaines, selon une analyse sur la population en intention de traitement modifiée, sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude MENSA (Ortega 2014)

Paramètre d'évaluation	Mépolizumab 100 mg s.c. n = 194	Placebo n = 191	Différence (IC 95 %) Valeur p
Taux d'exacerbations ^a cliniquement significatives ^b	0,81	1,75	53 % (37 à 65) p < 0,001
Taux d'exacerbations ^a avec hospitalisation ou visite à l'urgence	0,08	0,20	61 % (17 à 82) p = 0,02
Taux d'exacerbations ^a avec hospitalisation	0,03	0,10	69 % (9 à 89) p = 0,03
Variation du score SGRQ ^c par rapport à la valeur initiale (unité)	-16	-9	-7,0 (-10,2 à -3,8) p < 0,001
Variation du score ACQ-5 ^d par rapport à la valeur initiale (unité)	-0,94	-0,50	-0,44 (-0,63 à -0,25) p < 0,001

a Fréquence annualisée d'exacerbation

b Exacerbation nécessitant le recours aux corticostéroïdes systémiques pendant 3 jours ou plus ou hospitalisation ou consultation à l'urgence en lien avec l'asthme

c Questionnaire respiratoire du St-George's Hospital (*St George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) qui mesure la qualité de vie liée à la santé en général et à des domaines spécifiques de la MPOC sur une échelle de 0 à 100 unités. Une diminution des unités indique une amélioration de la qualité de vie.

d Questionnaire *5-item Asthma Control Questionnaire* (ACQ-5), soit un indice de la maîtrise des symptômes qui peut varier de 0 à 6. Une diminution des unités indique une amélioration du contrôle de l'asthme.

s.c. sous-cutanée

La qualité méthodologique de cette étude est jugée acceptable, car le nombre total de patients inclus est satisfaisant, la répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté. L'analyse des caractéristiques initiales des patients montre qu'ils sont bien répartis entre les groupes et qu'ils semblent représentatifs de la population visée par l'indication. La proportion de patients qui utilisait des corticostéroïdes oraux régulièrement est d'environ 25 %. Les patients avaient présenté en moyenne près de 4 exacerbations dans l'année précédente. L'objectif d'évaluation principal, soit le taux d'exacerbations cliniquement significatives, est pertinent pour

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

évaluer l'efficacité du traitement puisqu'il représente un des objectifs de traitement en clinique. Les questionnaires de qualité de vie du St-George's Hospital (*St George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) et du *5-item Asthma Control Questionnaire* (ACQ-5) sont validés pour l'asthme.

Les résultats à 32 semaines montrent que le mépolizumab réduit les différents taux annualisés d'exacerbations par rapport au placebo. Toutefois, lorsque ces résultats sont exprimés en valeur absolue, ceux-ci sont jugés cliniquement modestes. On remarque également que le groupe placebo a bien performé. Il est probable que l'encadrement dont a bénéficié ce groupe ait amélioré leur l'observance au traitement, d'où un meilleur contrôle de la maladie. Le résultat au SGRQ est cliniquement significatif puisqu'une diminution d'au moins 4 unités sur 100 unités est constatée entre le mépolizumab et le placebo. Cependant, la différence de score au questionnaire ACQ-5, qui évalue le contrôle de la maladie, n'atteint pas la signification clinique entre ces deux groupes, soit une différence de 0,5 unité (O'Byrne 2010).

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec le mépolizumab et le placebo sont respectivement les nasopharyngites (17 % contre 24 %), les céphalées (20 % contre 17 %), les infections des voies respiratoires supérieures (12 % contre 14 %) et les sinusites (9 % contre 9 %).

L'étude SIRIUS est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de 24 semaines. Cet essai a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du mépolizumab chez les patients atteints d'asthme éosinophilique grave non contrôlé. En plus de recevoir un CSI à dose élevée ainsi qu'un deuxième agent, les 135 patients de l'étude recevaient une dose quotidienne optimisée de prednisone variant de 5 mg à 35 mg ou son équivalent. Le mépolizumab à la dose de 100 mg ou le placebo étaient injectés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Par la suite, selon une séquence préétablie de la semaine 4 à 20, la dose de corticostéroïde oral était diminuée tant que le contrôle de l'asthme était maintenu. Finalement, cette dose était maintenue pendant les semaines 20 à 24. Les patients devaient également présenter un décompte d'éosinophiles sanguins de 150 cellules par microlitre ou plus pendant la phase de sélection des participants ou de 300 cellules par microlitre ou plus dans les 12 mois précédant le début de l'étude. Les principaux résultats obtenus à 24 semaines, selon une analyse en intention de traitement, sont les suivants.

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

Principaux résultats de l'étude SIRIUS (Bel 2014)

Paramètre d'évaluation	Mépolizumab (n = 69)	Placebo (n = 66)	Rapport de cotes (IC 95 %) ou valeur p
OBJECTIF PRINCIPAL			
Réduction dose de corticostéroïde oral ^a	n.d.	n.d.	2,39 (1,25 à 4,56)
90 % à 100 % ^b	23 %	11 %	n.d.
75 % à < 90 % ^b	17 %	8 %	n.d.
50 % à < 75 % ^b	13 %	15 %	n.d.
> 0 % à < 50 % ^b	10 %	11 %	n.d.
aucune réduction, asthme mal contrôlé ou retrait du traitement ^b	36 %	56 %	n.d.
OBJECTIF SECONDAIRE			
Réduction quotidienne de corticostéroïde oral de 50 % et plus ^b	54 %	33 %	2,26 (1,10 à 4,65)
Dose quotidienne de corticostéroïde oral de 5 mg et moins ^b	54 %	32 %	2,45 (1,12 à 5,37)
Taux annualisé d'exacerbations ^c	1,44	2,12	p = 0,04
Différence score total SGRQ ^d (IC 95 %) Mépolizumab c. placebo	-5,8 (-10,6 à -1,0)		
Différence score ACQ-5 ^e (IC 95 %) Mépolizumab c. placebo	-0,52 (-0,87 à -0,17)		

a Réduction de la dose de corticostéroïde oral de la semaine 4 à la semaine 20, par rapport au placebo

b Proportion de patients

c Exacerbation est définie par une aggravation des symptômes d'asthme nécessitant au minimum de doubler la dose de corticostéroïdes oraux pendant 3 jours ou plus, une hospitalisation ou une visite à l'urgence.

d Questionnaire respiratoire du St-George's Hospital (*St George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) qui mesure la qualité de vie liée à la santé en général et à des domaines spécifiques de la MPOC sur une échelle de 0 à 100 unités. Une diminution des unités indique une amélioration de la qualité de vie.

e Questionnaire *5-item Asthma Control Questionnaire* (ACQ-5) soit un indice de la maîtrise des symptômes qui peut varier de 0 à 6. Une diminution des unités indique une amélioration de l'asthme.

n.d. non disponible

La qualité méthodologique de cette analyse est considérée comme acceptable malgré le faible nombre de sujets. La répartition aléatoire est adéquate et la population est comparable entre les groupes. Les critères d'inclusion sont bien choisis puisqu'ils permettent de bien cibler les patients atteints d'asthme éosinophilique grave. Par ailleurs, le paramètre d'évaluation principal ainsi que les paramètres secondaires sont jugés cliniquement pertinents pour évaluer l'efficacité d'un traitement chez les personnes cortico-dépendantes. Les patients avaient présenté une moyenne de 3 exacerbations graves dans l'année précédente.

Les résultats à 24 semaines démontrent que le mépolizumab est plus efficace que le placebo pour diminuer les corticostéroïdes oraux chez les patients atteints d'asthme éosinophilique grave associé à des exacerbations fréquentes et à des symptômes d'asthme quotidien. Une amélioration du taux d'exacerbations annualisées par rapport au placebo est constatée dans le groupe recevant le mépolizumab, et ce, malgré la diminution des corticostéroïdes oraux. Une plus grande proportion de patients dans le groupe recevant le mépolizumab a réduit de 50 % ou plus sa dose quotidienne de corticostéroïde oral ou a atteint une dose de corticostéroïde oral quotidienne de 5 mg ou moins. Toutefois, étant donné le faible nombre de patients et la bonne performance du groupe placebo, ces réductions sont considérées comme cliniquement modestes. Par ailleurs, une amélioration de près de 6 points du score total au SGRQ est

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

observée dans le groupe mépolizumab par rapport au groupe placebo, ce qui excède le seuil de signification clinique de 4 points. Quant au score de l'ACQ-5, une différence légèrement supérieure au seuil de pertinence clinique de 0,5 point est notée en faveur du mépolizumab.

Les effets indésirables les plus fréquents avec le mépolizumab et le placebo sont respectivement les céphalées (20 % contre 21 %), la nasopharyngite (14 % contre 15 %) et la bronchite (10 % contre 9 %). L'asthme s'est aggravé chez 3 % des patients qui recevaient le mépolizumab contre 12 % chez ceux du groupe placebo. Les réactions au site d'injection sont apparues chez 6 % des utilisateurs de mépolizumab comparativement à 3 % chez ceux qui recevaient un placebo. Environ 4 % des sujets du groupe mépolizumab ont cessé leur traitement en raison d'effets indésirables contre 5 % pour le groupe placebo.

Une comparaison indirecte non publiée dont le but est de comparer l'efficacité et l'innocuité du mépolizumab à celles de l'omalizumab chez les sujets âgés de 12 ans ou plus est présentée. La pertinence de cette comparaison est contestée puisque ces deux traitements ciblent une sous-population d'asthmatiques dont le phénotype diffère. En effet, le mépolizumab est indiqué chez les patients asthmatiques dont les concentrations d'éosinophiles sanguins sont élevées alors que l'omalizumab cible les patients dont le niveau de base des IgE est élevé. De plus, de nombreuses limites sont identifiées dans l'analyse qui compare la sous-population des asthmatiques graves qui pourraient être admissibles à l'un ou l'autre de ces traitements. La principale limite est l'absence d'analyse d'éosinophiles sanguins et d'historique des exacerbations dans les études évaluant l'omalizumab. Par conséquent, on ne peut confirmer si ces patients auraient été éligibles à recevoir le mépolizumab. De plus, la qualité méthodologique de certaines études retenues pour documenter l'efficacité de l'omalizumab est discutable, car elles ont été réalisées sans insu ou avec un nombre de patients trop faible. Enfin, seule l'étude (MENSA) est retenue par les auteurs pour documenter l'efficacité et l'innocuité du mépolizumab. Ainsi, les experts jugent que les résultats de cette comparaison indirecte ne peuvent être retenus.

Besoin de santé

L'asthme est une maladie chronique hétérogène pour laquelle environ 8 % des patients sont atteints d'une forme grave. Plusieurs phénotypes ont été identifiés dont l'asthme éosinophilique. Chez ces patients, la maladie est corrélée avec, entre autres, une concentration sanguine élevée d'éosinophiles. Le traitement de celle-ci vise la prise en charge des symptômes ainsi que la prévention des exacerbations et des hospitalisations. Les médicaments actuellement utilisés pour cette condition sont un CSI à haute dose et un BALA associés ou non à un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, un antimuscarinique à longue action ou la théophylline (GINA 2015). En dépit de ces traitements, certains patients continueront de présenter un asthme non contrôlé pouvant se manifester par la présence de symptômes diurnes et nocturnes (dyspnée, toux, respiration sifflante) et un risque accru d'exacerbations. À cette étape, un corticostéroïde oral pris en continu est souvent envisagé. Ce choix de traitement comporte des effets indésirables et des complications qui ne sont pas souhaitables surtout s'ils sont utilisés à long terme. Ainsi, l'inscription du mépolizumab pourrait combler un besoin de santé important chez les patients atteints d'asthme éosinophilique grave dont les symptômes ne sont pas contrôlés par une thérapie optimale ou qui requiert un CSI oral en traitement d'entretien.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription qui se sont prévalus de leur droit de vote sont unanimement d'avis que le mépolizumab satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave.

Motifs de la position unanime

- Le mépolizumab réduit le taux d'exacerbations nécessitant le recours aux corticostéroïdes systémiques, à une hospitalisation ou à une visite à l'urgence. L'ampleur de cette réduction est modeste.
- Le mépolizumab est plus efficace que le placebo pour diminuer les corticostéroïdes oraux dans l'asthme éosinophilique grave. L'ampleur de cet effet est modeste.
- Le mépolizumab entraîne une amélioration cliniquement significative de la qualité de vie.
- Le mépolizumab est bien toléré.
- Le mépolizumab contribue à combler un besoin de santé chez les patients atteints d'asthme éosinophilique grave dont les symptômes ne sont pas contrôlés par une thérapie optimale.

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

Le prix de vente garanti d'une fiole de 100 mg de mépolizumab est de ■■■ \$, ce qui correspond au coût mensuel de ce traitement, administré à raison de 100 mg toutes les 4 semaines. Ce coût s'ajoute à celui des traitements usuels de l'asthme grave.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du mépolizumab en appoint aux traitements standards comparativement aux traitements standards utilisés seuls, ainsi que comparativement à l'omalizumab en appoint aux traitements standards dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave chez les patients adultes. Cette dernière analyse n'est pas retenue puisqu'elle s'appuie sur la comparaison indirecte rejetée. L'analyse par rapport aux traitements standards présente les caractéristiques suivantes :

- un modèle de Markov qui simule les transitions entre 4 différents états de santé : l'asthme traité avec les traitements standards, l'asthme traité avec les agents biologiques, le décès lié à l'asthme, et le décès de toutes causes. Dans les deux états correspondant à l'asthme, les patients peuvent subir une exacerbation caractérisée soit par un traitement intensif de courte durée avec des corticostéroïdes oraux, une visite à l'urgence ou une hospitalisation;
- un horizon temporel à vie, au cours duquel les patients reçoivent les traitements biologiques qui seraient utilisés pour une durée maximale de 10 ans;
- des données d'efficacité provenant principalement de l'essai MENSA pour la comparaison avec les traitements standards;
- des données de qualité de vie colligées à l'aide du SGRQ dans l'étude MENSA et converties en valeurs d'utilité correspondantes à celles du questionnaire *EuroQol Group 5-Dimension* (EQ 5D). De plus, des valeurs de désutilité tirées de l'étude de Lloyd (2007) et estimées au moyen de l'EQ-5D ont été prises en compte pour les patients lors de chaque exacerbation;

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

- une perspective sociétale incluant les coûts directs des médicaments, de leur administration, de la gestion de la maladie, de la prise en charge des exacerbations, ainsi que les coûts indirects liés à la perte de productivité et aux coûts assumés par les patients et les aidants naturels.

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du mépolizumab en appoint aux traitements standards comparativement aux traitements standards employés seuls pour la prise en charge de l'asthme éosinophilique grave chez les patients adultes

	Mépolizumab en appoint aux traitements standards	Traitements standards	Résultat différentiel
Fabricant (HORIZON TEMPOREL À VIE DE 60 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)			
Année de vie par patient ^a			
QALY par patient ^a			
Coût total par patient			
Ratio coût-efficacité différentiel			\$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel			\$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	\$/QALY gagné à \$/QALY gagné	
	Probabilistes	La probabilité est de : % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné; et de % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.	
INESSS (HORIZON TEMPOREL DE 60 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)			
Années de vie par patient ^a	14,57	14,08	0,49
QALY par patient ^a	11,50	11,00	0,50
Coût total par patient	236 785 \$	44 926 \$	191 859 \$
Ratio coût-efficacité différentiel			389 219 \$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel			386 061 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	224 963 \$/QALY gagné ^b à 432 727 \$/QALY gagné ^c	
	Probabilistes	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.	
Autres indicateurs pharmacoéconomiques	35 828 \$ par exacerbation évitée		
	Ratio différentiel selon la réduction de prix du mépolizumab : 10 % : 347 035 \$/QALY gagné 20 % : 308 009 \$/QALY gagné 30 % : 268 983 \$/QALY gagné 40 % : 229 957 \$/QALY gagné 50 % : 190 930 \$/QALY gagné		

AVG : année de vie gagnée; QALY : année de vie pondérée par la qualité

a Ces valeurs ont été arrondies à la deuxième décimale près.

b Scénario dans lequel la qualité de vie des patients traités avec le mépolizumab en appoint aux traitements standards est améliorée d'environ 5 % comparativement à celle des patients traités avec les traitements standards seuls.

c Scénario qui tient compte d'une durée de traitement à vie avec le mépolizumab

L'INESSS juge que cette étude pharmacoéconomique est adéquate. Toutefois, elle comporte des limites, dont la principale est que le modèle estime la durée maximale de traitement avec le mépolizumab à 10 ans. Or selon l'avis d'experts, les patients avec une forme grave d'asthme éosinophilique devraient être traités à vie compte tenu de la nature chronique de leur maladie. Toutefois, les données disponibles sur une durée de 32 semaines ne permettent pas

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

d'extrapoler l'effet thérapeutique du mépolizumab à long terme. Cet élément génère ainsi de l'incertitude dans les ratios différentiels.

De plus, l'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés du modèle pharmacoéconomique susceptibles d'affecter l'estimation des ratios. Certains d'entre eux ont été modifiés, dont :

- Valeurs d'utilité : L'INESSS privilégie les données non publiées provenant de l'étude DREAM (Pavord 2012) portant sur les scores au questionnaire EQ-5D recueillis directement auprès des patients.
- Décrément d'utilité : La durée de la perte d'utilité associée aux exacerbations ne nécessitant pas d'hospitalisation a été réduite afin de mieux refléter la clinique.
- Coûts liés aux pertes de productivité : Le fabricant estime ceux-ci à l'aide du salaire horaire moyen au Québec, majoré de 30 % afin de refléter les contributions aux avantages sociaux. L'INESSS n'adhère pas à cette approche et ne retient que le salaire horaire moyen.

À la suite des modifications précédentes, l'INESSS estime que le ratio coût-utilité différentiel est de 386 061 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) lorsqu'une perspective sociétale est adoptée. Il est donc d'avis que le mépolizumab ne constitue pas une option de traitement efficiente et qu'il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour les patients souffrant d'asthme éosinophilique grave.

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

L'asthme éosinophilique grave peut entraîner un fardeau pour la personne qui en est atteinte ainsi que pour son entourage. Les consultations médicales rapprochées et imprévues peuvent interférer avec les activités académiques, professionnelles et familiales. De plus, la possibilité d'exacerbation ou de visite à l'urgence peut générer de l'anxiété chez certaines personnes. Les symptômes tels que la dyspnée, la toux et la fatigue peuvent affecter la capacité d'accomplir les activités de vie quotidienne, nuire aux interactions sociales et limiter le niveau d'activité physique. La présence de symptômes nocturnes réduit également la qualité du sommeil contribuant ainsi à la fatigue. Enfin, il est démontré que les personnes atteintes d'asthme grave s'absentent plus fréquemment de l'école et du travail, sont moins productives et ont un taux de chômage plus élevé que celles atteintes d'asthme modéré à grave (Chen 2008).

Les patients atteints d'asthme éosinophilique grave non contrôlé peuvent avoir recours aux corticostéroïdes oraux, soit lors d'une exacerbation ou en utilisation chronique. De plus, les CSI utilisés à dose élevée peuvent également mener à une exposition systémique significative. Il est connu que l'exposition systémique aux corticostéroïdes, particulièrement s'ils sont prescrits à fortes doses ou sur de longues périodes, s'accompagne d'effets indésirables et de complications. Parmi les plus importants figurent la diminution de la tolérance au glucose, le syndrome de Cushing, l'immunosuppression, les cataractes, l'ostéoporose, les fractures et les effets neuropsychiatriques.

La prise en charge de l'asthme grave requiert un suivi étroit par un médecin ayant développé une expertise dans le traitement de cette condition. Une évaluation rigoureuse est nécessaire afin d'exclure les autres conditions pouvant mener à une présentation clinique similaire à l'asthme grave. De plus, l'évaluation doit permettre de s'assurer que les facteurs externes

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

pouvant aggraver les symptômes soient contrôlés. Il est important que l'adhésion au traitement pharmacologique soit vérifiée, qu'une stratégie visant à éviter l'exposition aux allergènes soit mise en place et que la prise de la médication en inhalation soit adéquate. Enfin, un suivi étroit des patients est nécessaire lorsqu'un traitement avec le mépolizumab est commencé afin de s'assurer de la réponse au traitement.

Analyse d'impact budgétaire

Pour l'évaluation de l'impact budgétaire du mépolizumab, le fabricant a fourni une analyse basée sur des données épidémiologiques. Le fabricant estime à 7,6 % la prévalence de l'asthme, et que 8 % de cette population serait aux prises avec un asthme grave. Le fabricant suppose que ■ % de ceux-ci correspondraient à la population éligible au traitement avec le mépolizumab, selon l'indication approuvée au Canada. Il est anticipé que parmi ces patients, ■ seraient assurés avec le régime public d'assurance maladie au Québec. Au cours des trois premières années suivant son inscription, le mépolizumab serait administré chez ■ %, ■ % et ■ % de ces patients, ce qui correspondrait respectivement à ■, ■ et ■ personnes.

Impact budgétaire de l'inscription de Nucala^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave chez les patients adultes

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total	
IMPACT BRUT^a						
Fabricant	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$	
	Nombre de personnes	■	■	■	n.d.	
INESSS	RAMQ	8 986 509 \$	10 839 660 \$	13 911 320 \$	33 737 489 \$	
	Nombre de personnes	354	427	548	548 ^b	
IMPACT NET						
Fabricant ^c	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles				■ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés				■ \$
INESSS ^d	RAMQ	9 166 480 \$	11 056 743 \$	14 189 919 \$	34 413 142 \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^e				17 219 518 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^f				51 632 661 \$

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

b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse que les patients peuvent poursuivre leur traitement d'une année à l'autre.

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

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

e Scénario dans lequel le nombre de patients est diminué de 50 % par rapport au scénario de base.

f Scénario dans lequel le nombre de patients est augmenté de 50 % par rapport au scénario de base.

n.d. Non disponible

L'INESSS est en accord avec la majorité des hypothèses émises par le fabricant. Toutefois, selon l'avis d'experts et les données disponibles au regard de l'utilisation des traitements pour l'asthme, le nombre de patients traités avec le mépolizumab serait sous-estimé. Les résultats de l'analyse sont grandement affectés par cette modification à la hausse. Il ressort de cela que des coûts additionnels d'environ 34,4 M\$ (moyenne de 11,5 M\$ par année) pourraient être encourus sur le budget de la RAMQ au cours des 3 prochaines années. Ces estimations sont

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

basées sur un nombre total de 548 patients qui recevraient le médicament au cours de cette période.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription du mépolizumab, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 11,5 M\$ pour le traitement de 443 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

Coût d'opportunité lié à l'inscription du mépolizumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 11 471 048 \$

Comparaison		
COÛTS EN MÉDICAMENTS		
Traitement de l'asthme éosinophilique grave avec le mépolizumab	25 894 \$ en coût additionnel annuel moyen par patient	443 patients
COÛTS EN SOINS DE SANTÉ		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	166 247 heures
Équivalent annuel en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 418 \$/place	187 places
Équivalent annuel en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$/lit	169 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	228 \$/jour	50 312 jours

Considérations particulières

Bien que l'INESSS soit sensible aux besoins des patients atteints d'asthme éosinophilique grave, particulièrement lorsqu'un corticostéroïde oral est requis afin de maîtriser les symptômes, les bénéfices démontrés ne parviennent pas à contrebalancer le coût élevé du mépolizumab. L'INESSS est d'avis que dans une perspective de justice distributive, le remboursement du mépolizumab chez cette population ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que le mépolizumab ne représente pas une thérapie qu'il est raisonnable d'inscrire aux listes des médicaments pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave, à moins que la condition suivante soit respectée.

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le coût acceptable en fonction des critères prévus à la loi, en raison des constats suivants :

- Le ratio coût-utilité différentiel du mépolizumab en appoint aux traitements standards, de 386 061 \$/QALY gagné, est très élevé.

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

- La variation de ce ratio selon les analyses de sensibilité déterministes (224 963 \$/QALY gagné à 432 727 \$/QALY gagné) témoigne d'un certain degré d'incertitude.
- Même avec une réduction de 50 % du prix du mépolizumab, il est improbable que ce traitement en appoint aux traitements standards soit coût-efficace.
- L'inscription du mépolizumab entraînerait des dépenses supplémentaires de l'ordre de 34,4 M\$ sur le budget de la RAMQ pour les trois premières années.

De plus, seule une indication reconnue s'avère un choix responsable, et ce, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

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

Motifs de la position unanime

- Le mépolizumab réduit le taux d'exacerbations nécessitant le recours aux corticostéroïdes systémiques, à une hospitalisation ou à une visite à l'urgence. L'ampleur de cette réduction est modeste.
- Le mépolizumab est plus efficace que le placebo pour diminuer les corticostéroïdes oraux dans l'asthme éosinophilique grave. L'ampleur de cet effet est modeste.
- Le mépolizumab entraîne une amélioration cliniquement significative de la qualité de vie.
- Le mépolizumab contribue à combler un besoin de santé chez les patients atteints d'asthme éosinophilique grave dont les symptômes ne sont pas contrôlés par une thérapie optimale.
- Compte tenu du coût très élevé du mépolizumab au regard des bénéfices cliniques apportés par rapport aux traitements standards utilisés seuls, le rapport entre le coût et l'efficacité est trop élevé. De plus, celui-ci est empreint d'incertitude.
- Son inscription pourrait engendrer des coûts supplémentaires importants sur le budget de la RAMQ.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et coll.** Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma (SIRIUS). *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.
- **Chen H, Blanc PD, Hayden ML et coll.** Assessing productivity loss and activity impairment in severe or difficult-to-treat asthma. *Value Health* 2008;11(2):231-9.
- **Global Initiative for Asthma (GINA).** Global Strategy For Asthma Management And Prevention. 2015. Disponible au: <http://ginasthma.org/gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>.
- **O'Byrne PM, Reddel HK, Eriksson G.** Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. *Eur Respir J* 2010;36: 269–76.
- **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.
- **Pavord ID, Korn S, Howarth P, et coll.** Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-9.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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