

FASENRA^{MC} – Asthme éosinophilique grave

Avis transmis au ministre en août 2018

Marque de commerce : Fasenra

Dénomination commune : Benralizumab

Fabricant : AZC

Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue)

Teneur : 30 mg/ml (1 ml)

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Fasenra^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave, si la condition suivante est respectée et selon l'indication reconnue pour le paiement proposée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

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 300 cellules/microlitre ($0,30 \times 10^9/l$) au moment d'amorcer un traitement par le benralizumab, ou qui avaient cette concentration avant d'avoir amorcé un traitement par autre médicament ciblant l'interleukine-5 (IL-5);
et
 - dont les symptômes ne sont pas maîtrisés malgré un traitement optimal. Par traitement optimal, on entend une utilisation 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 :

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., 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 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 30 mg toutes les 8 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 adultes qui ont une concentration sanguine d'éosinophiles d'au moins 150 cellules/microlitre ($0,15 \times 10^9/l$) au moment d'amorcer le traitement par le benralizumab, ou qui avaient cette concentration avant d'avoir amorcé le traitement avec un autre médicament ciblant l'interleukine-5 (IL-5).

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

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

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 benralizumab.

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

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

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

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 30 mg toutes les 8 semaines.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le benralizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie à la sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine-5 (IL-5R α), notamment exprimé à la surface des éosinophiles. Cet agent entraîne une réduction de la production et de la survie des éosinophiles, lesquels sont des médiateurs de l'inflammation des voies respiratoires, dont le nombre peut être augmenté chez les personnes dont l'asthme n'est pas contrôlé. Le benralizumab est indiqué « en traitement d'entretien d'appoint chez les patients adultes atteints d'asthme éosinophilique sévère ». Un antagoniste de l'interleukine-5 (IL-5), le mépolizumab (Nucala^{MC}), est inscrit sur les listes des médicaments à titre de médicaments d'exception pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave. Il s'agit de la première évaluation de Fasentra^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique, les essais SIROCCO (Bleecker 2016), CALIMA (FitzGerald 2016) et ZONDA (Nair 2017) ont été retenus. De plus, une comparaison indirecte non publiée a été considérée, afin de soutenir l'analyse pharmacoéconomique.

Les études SIROCCO et CALIMA ont un devis similaire. Il s'agit d'essais multicentriques de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo, d'une durée de 48 et 56 semaines, respectivement. Leur but est de comparer l'efficacité et l'innocuité du benralizumab à celles du placebo chez 2 511 personnes âgées de 12 ans ou plus, atteintes d'asthme éosinophilique grave non contrôlé. Elles devaient avoir présenté au moins deux exacerbations de l'asthme malgré un traitement avec un corticostéroïde inhalé (CSI) associé à un agoniste β_2 à longue action (BALA). La prise de corticostéroïdes oraux était permise. Les patients ont été stratifiés dans un rapport 2:1 selon que le taux d'éosinophiles dans le sang était d'au moins 300 cellules/microlitre (μ l) ou de moins de 300 cellules/ μ l. Les patients ont reçu soit une dose de 30 mg de benralizumab par voie sous-cutanée toutes les quatre semaines, soit cette même dose toutes les quatre semaines pour les trois premières doses, puis une administration toutes les huit semaines, ou le placebo. Le paramètre principal d'évaluation est la fréquence annualisée d'exacerbations cliniquement significatives de l'asthme, c'est-à-dire qui nécessitent soit le recours aux

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

corticostéroïdes systémiques pendant au moins 3 jours, soit une hospitalisation ou une consultation à l'urgence en lien avec l'asthme. L'analyse principale d'efficacité porte sur les patients recevant un CSI à dose élevée en association avec un BALA et ayant un taux d'éosinophiles dans le sang de 300 cellules/ μ l ou plus au départ. Les principaux résultats obtenus avec la posologie recommandée de 30 mg toutes les huit semaines, selon une analyse sur la population en intention de traitement, sont les suivants.

Principaux résultats des études SIROCCO et CALIMA (Bleecker 2016, FitzGerald 2016)^a

Paramètre d'évaluation	Benralizumab n = 275	Placebo n = 267	Rapport des taux (IC95 %) Valeur p
SIROCCO – résultats à la semaine 48			
Taux d'exacerbations ^b cliniquement significatives ^c (%)	0,65	1,33	0,49 (0,37 à 0,64) p < 0,0001
Taux d'exacerbations ^b avec hospitalisation ou visite à l'urgence (%)	n.d.	n.d.	0,37 (0,20 à 0,67) p < 0,001
Variation moyenne du VEMS ^d par rapport à la valeur initiale (l)	0,398	0,239	0,159 (0,068 à 0,249) p = 0,0006
Variation du score AQLQ ^e par rapport à la valeur initiale (unité)	1,56	1,26	0,30 (0,10 à 0,50) p = 0,0036
Variation du score ACQ-6 ^f par rapport à la valeur initiale (unité)	-1,46	-1,17	-0,29 (-0,48 à -0,10) p = 0,0028
CALIMA – résultats à la semaine 56			
Taux d'exacerbations ^b cliniquement significatives ^c (%)	0,66	0,93	0,72 (0,54 à 0,95) P = 0,0188
Taux d'exacerbations ^b avec hospitalisation ou visite à l'urgence (%)	n.d.	n.d.	1,23 (0,64 à 2,35) p = 0,5381
Variation moyenne du VEMS ^d par rapport à la valeur initiale (l)	0,330	0,215	0,116 (0,028 à 0,204) p = 0,0102
Variation du score AQLQ ^e par rapport à la valeur initiale (unité)	1,56	1,31	0,24 (0,04 à 0,45) p = 0,0194
Variation du score ACQ-6 ^f par rapport à la valeur initiale (unité)	-1,44	-1,19	-0,25 (-0,44 à -0,07) p = 0,0082

n.d. : Non disponible; s.c. : Sous-cutanée; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

- a Chez les patients recevant une dose élevée de corticostéroïdes inhalés en addition à un bêta-agoniste à longue action et ayant une valeur d'éosinophiles au départ \geq 300 cellules/ μ l.
- b Fréquence annualisée d'exacerbations.
- c Aggravation de l'asthme nécessitant le recours aux corticostéroïdes systémiques pendant au moins 3 jours ou nécessitant une hospitalisation ou une consultation à l'urgence.
- d Volume expiratoire maximal en une seconde.
- e *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) est un questionnaire de 32 questions permettant d'évaluer 4 domaines de la qualité de vie. Le score varie de 1 à 7 points et celui-ci diminue lors d'une détérioration de la qualité de vie.
- f *Questionnaire Asthma Control Questionnaire-6* (ACQ-6), soit un indice de la maîtrise des symptômes de l'asthme qui peut varier de 0 à 6. Une diminution des unités indique une amélioration du contrôle de l'asthme.

Les éléments clés ciblés lors de l'analyse de ces études sont les suivants :

- Ces études sont de bonne qualité méthodologique. Le nombre total de patients inclus est satisfaisant, la répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- L'analyse des caractéristiques initiales des patients montre qu'ils sont bien répartis entre les groupes et qu'ils sont représentatifs de la population qui serait traitée au Québec. Les patients sont majoritairement des adultes, ils souffrent d'asthme depuis près de 15 ans et ont présenté environ 3 exacerbations dans l'année précédente. La proportion de patients qui utilise des corticostéroïdes oraux régulièrement est d'environ 15 % (SIROCCO) et de 10 % (CALIMA).
- La dose moyenne de CSI utilisée par les patients à l'inclusion équivaut à 900 mcg de propionate de fluticasone. Elle correspond à celle recommandée dans le récent énoncé de position de la Société canadienne de thoracologie sur le traitement de l'asthme grave (FitzGerald 2017).
- Le paramètre d'évaluation principal, soit le taux d'exacerbations cliniquement significatives, est d'intérêt puisqu'il représente un des objectifs de traitement en clinique. La définition utilisée pour considérer une exacerbation est adéquate. De plus, la durée des études est appropriée pour apprécier l'effet du benralizumab sur ce paramètre.

Chez les patients ayant une valeur d'éosinophiles au départ de 300 cellules/ μ l ou plus, les résultats des études montrent que le benralizumab réduit le taux annuel d'exacerbations par rapport au placebo. Dans SIROCCO, cette réduction est d'une ampleur cliniquement significative, avec une diminution de 51% du taux annualisé d'exacerbation comparativement au placebo. Cette différence n'est cependant que de 28 % dans CALIMA, ce qui est jugé faible et peu significatif sur le plan clinique. Quoique les deux études aient un devis similaire, la forte réponse placebo observée dans CALIMA pourrait toutefois avoir contribué à sous-estimer l'effet du benralizumab. Dans les deux études, l'augmentation du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) par rapport au placebo est considérée comme modeste, mais tout de même cliniquement significative. Finalement, les résultats aux scores de la qualité de vie du *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) et du *Asthma Control Questionnaire-6* (ACQ-6) ne sont pas cliniquement significatifs, puisque dans ces deux cas, la différence minimale d'importance clinique de 0,5 unité (Juniper 1994, O'Byrne 2010) n'est pas atteinte entre les groupes.

Chez les patients ayant une valeur d'éosinophiles au départ inférieure à 300 cellules/ μ l, l'emploi du benralizumab n'a pas eu d'effet significatif sur le taux d'exacerbations comparativement au placebo dans l'essai SIROCCO. Dans CALIMA, une différence significative sur ce paramètre a cependant été signalée. Il est à noter que les études n'avaient pas la puissance nécessaire pour détecter des différences chez ce groupe de patients.

L'étude ZONDA est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de 28 semaines. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité du benralizumab à réduire la dose de corticostéroïdes oraux chez les adultes atteints d'asthme éosinophilique grave. Pour y être admissibles, les patients devaient avoir un taux d'éosinophiles sanguin de 150 cellules/mcl ou plus et recevoir une dose quotidienne optimisée de prednisone (ou son équivalent) variant de 7,5 mg à 40 mg. Ils devaient également prendre quotidiennement une dose élevée de CSI, correspondant à plus de 500 mcg de propionate de fluticasone, en combinaison avec un BALA depuis au moins 6 mois.

Après une phase de préinclusion de 8 semaines, pendant laquelle la dose de corticostéroïde oral a été ajustée à la dose minimale efficace, les 220 patients ont été répartis pour recevoir le benralizumab 30 mg toutes les 4 semaines, le benralizumab 30 mg toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses puis une administration toutes les 8 semaines, ou le placebo. L'étude comprenait ensuite :

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 par 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 phase d'induction de 4 semaines durant laquelle les patients continuaient de recevoir la dose de corticostéroïde oral établie;
- une phase de réduction de dose de 20 semaines, au cours de laquelle la dose était réduite à intervalle régulier jusqu'à la dose minimale efficace ou jusqu'à l'arrêt du traitement;
- une phase d'entretien de quatre semaines pendant laquelle la dose réduite continuait à être administrée, si applicable.

Il est à noter que seuls les patients recevant une dose quotidienne inférieure ou égale à 12,5 mg de prednisone étaient admissibles à un arrêt complet du corticostéroïde. Le paramètre d'évaluation principal est la réduction, par rapport au départ, de la dose quotidienne de corticostéroïde oral qui permet de conserver la maîtrise de l'asthme à la semaine 28. Les principaux résultats obtenus avec la posologie recommandée de 30 mg de benralizumab toutes les huit semaines, selon une analyse en intention de traitement, sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude ZONDA à la semaine 28 (Nair 2017)

Paramètre d'évaluation	Benralizumab (n = 73)	Placebo (n = 75)	Rapport de cotes (IC95 %) ou valeur p
Réduction médiane de la dose de corticostéroïde oral ^a	75 %	25 %	4,12 (2,22 à 7,63) p < 0,001
Réduction de la dose de corticostéroïde oral ^a de :			
≥ 90 %	37 %	12 %	n.d.
≥ 75 %	51 %	20 %	n.d.
≥ 50 %	66 %	37 %	n.d.
0 %	21 %	47 %	n.d.
Réduction quotidienne de corticostéroïde oral de 100 % ^{a,b}	52 %	19 %	4,19 (1,58 à 11,12) p = 0,002
Dose quotidienne de corticostéroïde oral de 5 mg ou moins ^a	59 %	33 %	2,74 (1,41 à 5,31) p = 0,002
Taux annualisé d'exacerbations ^c	0,54	1,83	0,30 (0,17 à 0,53) p < 0,001

n.d. : Non disponible; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Exprimé en proportion de patients. La réduction est par rapport à la valeur initiale.

b Chez les patients qui prenaient initialement une dose ≤ 12,5 mg/jour de prednisone ou son équivalent (n = 42 dans chaque groupe).

c Aggravation de l'asthme nécessitant le recours aux corticostéroïdes systémiques pendant au moins 3 jours ou nécessitant une hospitalisation ou une consultation à l'urgence.

Les éléments clés ciblés lors de l'analyse de ces études sont les suivants :

- La qualité méthodologique de cette analyse est considérée comme acceptable malgré le faible nombre de sujets. Le protocole est qualifié de conservateur, puisque les patients qui prenaient une dose supérieure à 12,5 mg de prednisone ne pouvaient pas cesser complètement ce médicament.
- La répartition aléatoire est adéquate et la population, comparable entre les groupes, correspond à celle qui serait traitée au Québec.

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 par 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 dose médiane de CSI au départ était supérieure à 1 000 mcg de propionate de fluticasone et celle de corticostéroïdes oraux était de 10 mg. Les patients avaient présenté en moyenne près de trois exacerbations graves dans l'année précédente.
- Le paramètre d'évaluation principal ainsi que les paramètres secondaires sont jugés cliniquement pertinents pour évaluer l'efficacité du médicament à réduire la dose de corticostéroïdes oraux.

Les résultats à 28 semaines démontrent que le benralizumab est cliniquement plus efficace que le placebo pour diminuer les corticostéroïdes oraux chez les patients corticodépendants atteints d'asthme éosinophilique grave. Les différences entre les groupes quant à la réduction minimale de 50 %, 75 % et 90 % des doses de corticostéroïdes oraux sont cliniquement significatives. De plus, une plus grande proportion de patients dans le groupe recevant le benralizumab a réussi à cesser la prise de corticostéroïde oral. Une amélioration du taux d'exacerbations annualisées par rapport au placebo est constatée dans le groupe recevant le benralizumab, et ce, malgré la diminution des corticostéroïdes oraux.

Innocuité

Lors des études cliniques, la proportion de patients ayant éprouvé au moins un effet indésirable était similaire entre le groupe traité et le groupe placebo. Les événements indésirables les plus courants incluent la nasopharyngite, les infections des voies respiratoires supérieures et les céphalées, avec une fréquence similaire entre les groupes. L'aggravation de l'asthme a été rapportée plus fréquemment avec le placebo comparativement au benralizumab (19 % contre 11 % pour SIROCCO et 15 % contre 11 % pour CALIMA). Dans ces essais, la survenue d'au moins un effet indésirable grave a été observée dans les mêmes proportions entre les groupes, avec une incidence variant entre 9 % et 14 %. De plus, il y a eu peu d'arrêts des traitements pour cause d'effets indésirables, soit 2 % ou moins, dans chaque groupe. Les données analysées permettent d'affirmer que le benralizumab est bien toléré.

Comparaison indirecte avec le mépolizumab

Une comparaison indirecte ajustée par appariement a été soumise afin de comparer l'efficacité du benralizumab à celle du mépolizumab pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave. Dans cette comparaison, les données individuelles de patients issues des essais CALIMA et SIROCCO portant sur les exacerbations ont été appariées pour un certain nombre de variables influençant l'effet du traitement aux caractéristiques initiales des patients des essais MENSA (Ortega 2014) et DREAM (Pavord 2012) effectués avec le mépolizumab. Les paramètres d'évaluation considérés sont le taux annuel d'exacerbations cliniquement significatives, le taux d'exacerbation nécessitant une visite à l'urgence et la variation par rapport au départ du VEMS. Similairement, des données issues de l'essai ZONDA ont été appariées aux caractéristiques initiales des patients de l'essai SIRIUS (Bel 2014) du mépolizumab, afin de comparer l'effet de ces médicaments sur la réduction de la dose de corticostéroïde oral ou sur sa cessation.

L'appréciation de l'INESSS quant à cette comparaison est la suivante :

- Quoiqu'elle présente certaines limites, la qualité méthodologique de cette analyse est acceptable.
- La méthode de sélection des études en ce qui a trait à leur devis, aux critères d'inclusion et d'exclusion, aux caractéristiques de base des patients ainsi qu'aux paramètres évalués est adéquate. L'inclusion de l'essai DREAM, qui portait sur une dose et une voie d'administration du mépolizumab non approuvées au Canada (75 mg par voie intraveineuse), est considérée comme

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

acceptable, vu l'équivalence démontrée de cette posologie par rapport à la dose approuvée de 100 mg par voie sous-cutanée (GlaxoSmithKline 2016).

- Le choix des variables influençant l'effet du traitement pour faire des appariements, par exemple le nombre d'éosinophiles et d'exacerbations, est approprié. Il n'a cependant pas été possible de réaliser un appariement en fonction des scores de base de l'ACQ et des tests de fonctions respiratoires, soit des variables également considérées comme pouvant avoir une influence.
- Les ajustements effectués pour appairer les données de patients réduisent le nombre de sujets dont les données sont comparées. Les conclusions formulées sont donc à interpréter avec prudence.

Les résultats de cette analyse montrent que le benralizumab présente une efficacité comparable à celle du mépolizumab sur tous les paramètres évalués. Bien que ces résultats soient empreints d'une certaine incertitude, l'INESSS retient l'hypothèse d'une efficacité similaire entre les deux agents ciblant l'IL-5. De plus, considérant les données d'innocuité rapportées avec le benralizumab et l'opinion des experts, l'INESSS juge qu'il n'y a pas lieu de croire que ce dernier puisse avoir un profil d'innocuité moins favorable que le mépolizumab.

Besoin de santé

Les options thérapeutiques pour le traitement de l'asthme grave dont les symptômes ne sont pas contrôlés par une thérapie optimale sont limitées. Les corticostéroïdes systémiques peuvent être envisagés. Ils peuvent cependant entraîner des effets indésirables sérieux et des complications, surtout à long terme; par conséquent, leur utilisation doit être restreinte. Un récent énoncé canadien sur le traitement de l'asthme grave (FitzGerald 2017) recommande de considérer l'ajout d'un anti-IL-5 chez les adultes atteints d'asthme éosinophilique grave ayant présenté des exacerbations récurrentes en dépit de fortes doses de CSI et de l'emploi d'au moins un autre agent de contrôle de la maladie. Puisque le mépolizumab est présentement inscrit aux listes comme médicament d'exception pour cette indication, le benralizumab ne comblerait pas de besoin de santé, mais représenterait un choix supplémentaire. La sélection du médicament ciblant l'IL-5 serait guidée notamment par ses caractéristiques, telle la fréquence d'administration. Une administration toutes les huit semaines pour le benralizumab, comparativement à une administration toutes les quatre semaines pour le mépolizumab, pourrait constituer un avantage pour certains patients.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que le benralizumab satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave.

Motifs de la position majoritaire

- Le benralizumab 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 benralizumab est plus efficace que le placebo pour diminuer les corticostéroïdes oraux.
- Sur la base d'une comparaison indirecte ajustée par appariement, le benralizumab est jugé de même efficacité que le mépolizumab.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Le benralizumab est bien toléré.
- Le benralizumab ne comble pas un besoin de santé, mais représente un choix supplémentaire pour le traitement de l’asthme éosinophilique grave dont les symptômes ne sont pas contrôlés par une thérapie optimale.

Motifs de la position minoritaire

- Les résultats de deux études au devis presque identique montrent que le benralizumab réduit le taux d’exacerbations comparativement au placebo. L’ampleur de l’effet diverge cependant entre les études.
- La réduction rapportée dans l’essai CALIMA est faible et apporte de l’incertitude sur les bénéfices cliniques du benralizumab.

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

Le prix de vente garanti d’une seringue préremplie de 30 mg de benralizumab est de 3 876,92 \$. En considérant une administration sous-cutanée de 30 mg toutes les quatre semaines pour les trois premières injections et toutes les huit semaines par la suite, son coût annuel de traitement est de 31 015 \$ la première année et de 25 200 \$ en moyenne pour les années subséquentes. Il est supérieur à celui de mépolizumab (25 200 \$) la première année, mais identique à la moyenne les années suivantes. Ce coût s’ajoute à celui des traitements usuels de l’asthme grave.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a entre autres pour objectif de comparer le coût de traitement du benralizumab à celui du mépolizumab. Cette analyse repose sur l’hypothèse d’une efficacité similaire entre ces agents, basée sur les résultats de la comparaison indirecte ajustée par appariement. L’analyse est effectuée selon une perspective sociétale et sur un horizon temporel de deux ans. Elle considère les coûts d’acquisition des produits et les coûts indirects en perte de productivité. Le fabricant estime que le coût de traitement des adultes atteints d’asthme éosinophilique grave avec le benralizumab (■ \$) serait ■ à celui du mépolizumab (■ \$).

L’INESSS estime que l’analyse de minimisation des coûts constitue un devis adéquat. De fait, l’hypothèse d’une efficacité et d’une innocuité similaires entre le benralizumab et le mépolizumab est jugée plausible, sur la base des résultats de la comparaison indirecte ajustée par appariement et de l’opinion d’experts. Elle est toutefois effectuée sur un horizon temporel de trois ans et un taux d’actualisation de 1,5 % a été appliqué aux coûts engendrés au-delà de la première année.

Résultats de l’analyse de minimisation des coûts comparant le benralizumab au mépolizumab pour le traitement de l’asthme éosinophilique grave, selon la perspective sociétale (INESSS)

Médicament	Coût ^a	Différentiel ^b
Benralizumab	81 566 \$	4 683 \$
Mépolizumab	76 883 \$	

a Les coûts d’acquisition en médicaments et de perte de productivité sont considérés; un taux d’actualisation de 1,5 % est appliqué à tous les coûts engendrés au-delà de la première année.

b Lorsque seuls les coûts d’acquisition en médicament sont considérés, le différentiel est de 5 628 \$.

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 par la Loi sur l’accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Il ressort de cette analyse que le coût de trois ans de traitement avec le benralizumab est plus élevé de 4 683 \$ par rapport à celui de mépolizumab. Ainsi, l'INESSS juge qu'il ne constitue pas une stratégie efficiente pour le traitement de l'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)

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant, visant le remboursement du benralizumab pour le traitement des adultes atteints d'asthme éosinophilique grave. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des statistiques de facturation ainsi que des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Approche utilisée pour déterminer la population à traiter	Épidémiologique et données de facturation	Données de facturation
Nombre de personnes à traiter par un anti-IL-5 (3 ans)	■, ■ et ■	420, 564 et 708
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Provenance des parts de marché	Mépolizumab	Mépolizumab
Parts de marché du benralizumab pour les nouveaux patients traités par un anti-IL-5 (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	50 %, 60 % et 75 %
Parts de marché du benralizumab pour les patients traités par un anti-IL-5 (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	25 %
Taux d'abandon des nouveaux patients traités par un anti-IL-5	s.o.	10 % à l'année 1
Nombre de personnes traitées (3 ans)	■, ■ et ■	145, 233 et 343
COÛT DES TRAITEMENTS		
Correction de demi-cycle pour les nouveaux patients	Non	Oui

Anti-IL-5 : Antagoniste de l'interleukine-5; s.o. : Sans objet.

Selon le fabricant, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ, celui-ci permettant le traitement de ■ patients.

Dans l'ensemble, l'INESSS est d'avis que la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il utilise une approche différente de celle préconisée par le fabricant, en se basant plutôt sur les statistiques de facturation de la RAMQ pour estimer la taille du marché. Aussi, d'autres changements, présentés plus bas, ont un effet sur les résultats :

- Parts de marché du benralizumab pour les nouveaux patients traités par un anti-IL-5 : Celles retenues par le fabricant sont jugées sous-estimées. C'est pourquoi, à la suite d'opinion d'experts, elles ont été revues à la hausse. Cette modification augmente les coûts estimés.
- Parts de marché du benralizumab pour les patients traités par un anti-IL-5 : Les patients ne répondant pas adéquatement au mépolizumab pourraient se voir offrir le benralizumab. L'INESSS retient donc qu'une certaine proportion d'entre eux prendrait le nouveau traitement. Cette modification augmente les coûts estimés.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Correction de demi-cycle pour les nouveaux patients : Par convention, l'INESSS considère qu'un nouveau patient amorçant un traitement chronique démarrerait son traitement en milieu d'année. Cette modification, appliquée aux patients commençant un anti-IL-5, diminue les coûts estimés.

Impacts budgétaires de l'inscription de Fasentra^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement des adultes atteints d'asthme éosinophilique grave (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	3 256 613 \$	5 078 765 \$	7 928 301 \$	16 263 679 \$
Nombre de personnes	145	233	343	343 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	585 436 \$	260 959 \$	589 223 \$	1 435 618 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^d			680 174 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^e			1 603 151 \$

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

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

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

d Les estimations tiennent compte de parts de marché plus faibles, soit les mêmes que celles du fabricant.

e Les estimations tiennent compte de parts de marché plus élevées (65 %, 70 % et 75 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 1 435 618 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription du benralizumab pour le traitement de 343 personnes.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire le benralizumab sur les listes des médicaments pour le traitement de l'asthme éosinophilique grave, si une mesure d'atténuation du fardeau économique est mise en place.

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

Motifs de la position unanime

- Le benralizumab réduit le taux d'exacerbations en lien avec l'asthme, mais cette réduction est jugée cliniquement modeste.
- Le benralizumab est plus efficace que le placebo pour diminuer l'utilisation des corticostéroïdes oraux.
- Le benralizumab est bien toléré.
- Étant donné la disponibilité d'un autre médicament remboursé pour cette indication, cet agent ne comble pas de besoin de santé et représente une option de traitement additionnelle.
- Comparativement au mépolizumab, dont l'innocuité et l'efficacité sont jugées similaires, le coût de traitement du benralizumab est plus élevé. Ce dernier n'est donc pas jugé efficient.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Des coûts additionnels d'environ 1,4 M\$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription du benralizumab.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription du benralizumab constituerait une décision responsable, juste et équitable, si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction de 1 % du prix de benralizumab diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 162 637 \$.
- Chaque baisse de prix de 1 % du mépolizumab augmente le différentiel de coût de l'analyse de pharmacoéconomique de 745 \$ et l'impact budgétaire net sur trois ans de 146 664 \$.

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.
- **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.
- **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. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine* 2017;1(4):199-221.
- **GlaxoSmithKline Inc.** Monographie de produit de Nucala^{MC}. Mississauga; août 2016.
- **Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, et coll.** Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994;47(1):81-7.
- **Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et coll.** Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376(25):2448-58.
- **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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).