

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Dupilumab (Dupixent)

Indication : Comme traitement d'entretien d'appoint de l'asthme éosinophilique grave (type 2) ou de l'asthme nécessitant l'usage de corticostéroïdes oraux, chez les patients de 6 ans et plus.

Promoteur : Sanofi-Aventis Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez le patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Dupixent?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Dupixent dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave (type 2) chez les patients de 6 ans ou plus et de moins de 12 ans, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Dupixent ne doit être remboursé que dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave (type 2) qui n'est pas maîtrisé par des doses moyennes ou élevées de corticostéroïdes en inhalation (CSI) et au moins un autre médicament, ou encore par des doses élevées de CSI en monothérapie, chez le patient de 6 ans ou plus et de moins de 12 ans qui a connu au moins une exacerbation au cours de la dernière année.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Dupixent ne doit être prescrit que par un allergologue ou un pneumologue possédant une expérience de la prise en charge de l'asthme chez l'enfant, et si son prix est réduit. Il ne doit pas être administré en combinaison avec d'autres médicaments biologiques.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

Les données probantes issues d'essais cliniques montrent que Dupixent en traitement d'appoint au traitement de référence réduit la fréquence des exacerbations et améliore la fonction pulmonaire comparativement au placebo chez les enfants âgés de 6 ans et plus et de moins de 12 ans dont l'asthme n'est pas maîtrisé par une dose moyenne ou élevée de CSI en plus d'au moins un autre médicament ou par une dose élevée de CSI seul.

Dupixent répond à certains des besoins des patients et des aidants, soit d'améliorer la fonction pulmonaire et de réduire la fréquence des exacerbations.

À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Dupixent ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc nécessaire. Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public et à la population visée par l'indication, Dupixent coûterait aux régimes publics d'assurance médicaments entre 70 et 84 millions de dollars sur les trois prochaines années. Cependant, en raison des limites de l'analyse soumise, l'impact budgétaire actuel est incertain.

Autres renseignements

Qu'est-ce que l'asthme?

L'asthme est une maladie pulmonaire chronique qui rend la respiration difficile et qui, dans de rares cas, peut être fatale. Les personnes atteintes peuvent avoir besoin de voir leur médecin plus souvent, de se rendre à l'urgence pour recevoir un traitement ou d'être hospitalisées. On estime que 14 % des enfants âgés de 5 à 9 ans et 19 % des enfants âgés de 10 à 14 ans sont atteints d'asthme au Canada.

Besoins non comblés dans le traitement de l'asthme

Dans certains cas, l'asthme s'avère difficile à maîtriser, même s'il est pris en charge au moyen d'autres médicaments. Les exacerbations peuvent nécessiter une attention médicale d'urgence ou une hospitalisation.

Combien coute Dupixent?

Le traitement par Dupixent devrait couter environ 25 446 \$ par personne par année pour les personnes recevant 200 mg toutes les 2 semaines. Pour celles recevant 300 mg toutes les 4 semaines, le cout attendu est d'environ 12 723 \$ par personne par année.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du dupilumab comme traitement d'entretien d'appoint de l'asthme éosinophilique grave (type 2) chez les enfants de 6 ans et plus et de moins de 12 ans, sous réserve des conditions indiquées au tableau 1.

La recommandation du CCEM datant du 8 juin 2021 concernant le dupilumab dans le traitement d'entretien d'appoint de l'asthme grave de type 2 ou éosinophilique ou de l'asthme nécessitant l'usage de corticostéroïdes oraux (CSO) chez les personnes âgées de 12 ans ou plus continue de s'appliquer aux personnes qui ne font pas partie de la population évaluée dans la nouvelle présentation.

Justification

Un essai clinique randomisé (ECR), l'essai VOYAGE (N = 408), montre que, comparativement au placebo, le traitement par le dupilumab en traitement d'appoint au traitement de fond de référence réduit la fréquence annuelle des exacerbations graves et améliore la fonction pulmonaire (volume expiratoire maximal par seconde [VEMS]) chez les enfants âgés de 6 ans et plus et de moins de 12 ans dont l'asthme n'est pas maîtrisé par une dose moyenne ou élevée de corticostéroïdes en inhalation (CSI). Deux populations d'efficacité principales sont évaluées dans l'essai VOYAGE : la population atteinte d'asthme inflammatoire de type 2 (définie par un taux d'éosinophiles dans le sang de départ d'au moins 150 cellules/ μ l ou par une fraction de monoxyde d'azote dans l'air expiré [FeNO] de départ \geq 20 ppb) et la population dont le taux d'éosinophiles dans le sang de départ est d'au moins 300 cellules/ μ l. La fréquence annualisée ajustée des exacerbations graves d'asthme sur une période de 52 semaines chez la population atteinte d'asthme inflammatoire est de 0,305 (IC à 95 % de 0,223 à 0,416) avec le dupilumab et de 0,748 (IC à 95 % de 0,542 à 1,034) avec le placebo, pour un risque relatif (RR) de 0,407 (IC à 95 % de 0,274 à 0,605; $P < 0,0001$) et une différence de risques (DR) [redacted]. Dans la population ayant un taux d'éosinophiles dans le sang de départ d'au moins 300 cellules/ μ l, la fréquence ajustée des exacerbations est de 0,235 (IC à 95 % de 0,16 à 0,345) dans le groupe dupilumab et de 0,665 (IC à 95 % de 0,467 à 0,949) dans le groupe du placebo (RR : 0,353; IC à 95 % de 0,222 à 0,562; $P < 0,0001$; [redacted]). Il y a des réductions statistiquement significatives et d'importance clinique de la fréquence annualisée des exacerbations graves. Le pourcentage prévu du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur à la semaine 12 augmente dans les groupes du dupilumab et du placebo dans la population atteinte d'asthme inflammatoire de type 2, avec une différence moyenne (DM) des moindres carrés (MC) entre les groupes de 5,21 % (IC à 95 % de 2,14 à 8,27 %; $P = 0,0009$). De façon semblable, la DM des MC à la semaine 12 entre les groupes du dupilumab et du placebo est de 5,32 % (IC à 95 % de 1,76 à 8,88 %, $P = 0,0036$) dans la population ayant un taux d'éosinophiles dans le sang de départ d'au moins 300 cellules/ μ l. Les variations au pourcentage prévu du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur sont maintenues jusqu'à la semaine 52 dans les deux populations d'efficacité et reflètent un avantage thérapeutique cliniquement important du dupilumab comparativement au placebo.

Les patients et les aidants souhaitent que les nouveaux traitements destinés aux enfants atteints d'asthme grave améliorent la fonction pulmonaire, aident à maîtriser les symptômes de l'asthme, réduisent les exacerbations et réduisent la dépendance aux CSO. Le CCEM conclut

que le dupilumab répond à certains de ces besoins, soit d'améliorer la fonction pulmonaire et de réduire les exacerbations.

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour le dupilumab et aux prix courants accessibles au public pour tous les autres coûts des médicaments, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) du dupilumab en traitement d'appoint au traitement de fond de référence est de 2 999 591 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement au traitement de fond de référence seul. À ce RCED, Dupixent n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ pour les patients chez les patients atteints d'asthme éosinophilique grave (type 2) âgés de 6 ans et plus et de moins de 12 ans. Une réduction de prix est donc nécessaire pour que le dupilumab soit considéré comme rentable au seuil établi.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

| Condition de remboursement | Justification | Guide de mise en œuvre |
|--|---|--|
| Amorce du traitement | | |
| <p>1. Le traitement par le dupilumab est seulement amorcé chez les enfants âgés de 6 ans et plus et de moins de 12 ans atteints d'asthme grave de type 2 ou éosinophilique qui répondent à tous les critères suivants :</p> <p>1.1. Symptômes non maîtrisés malgré la prise d'un traitement optimal, soit la prise quotidienne d'un CSI à dose moyenne ou élevée en plus d'un médicament de prévention (p. ex. BALA) ou d'un CSI à dose élevée seul.</p> <p>1.2. Taux d'éosinophiles ≥ 150 cellules/μl ($0,15 \times 10^9/\text{l}$).</p> <p>1.3. Asthme non maîtrisé et au moins une exacerbation grave au cours des 12 derniers mois.</p> | <p>L'essai VOYAGE admet les personnes prenant un CSI à dose moyenne ainsi qu'un médicament de prévention, un CSI à dose élevée ainsi qu'un médicament de prévention, ou un CSI à dose élevée seul. Les cliniciens experts indiquent qu'il est important de limiter l'usage continu des CSI chez les enfants âgés de 6 ans et plus et de moins de 12 ans.</p> <p>En général, on définit l'asthme éosinophilique (type 2) par un taux d'éosinophiles dans le sang ≥ 150 cellules/μl. L'essai VOYAGE montre l'efficacité du dupilumab par rapport au placebo dans la réduction de la fréquence annualisée des exacerbations graves d'asthme chez la population atteinte d'asthme inflammatoire de type 2 (taux d'éosinophiles dans le sang de départ ≥ 150 cellules/μl ou FeNO de départ ≥ 20 ppb) ainsi que chez la population ayant un taux d'éosinophiles dans le sang ≥ 300 cellules/μl.</p> <p>Les personnes admises à l'essai VOYAGE avaient présenté au moins une exacerbation grave au cours de la dernière année, c'est-à-dire qu'elles avaient été traitées par un corticostéroïde à action générale, qu'elles avaient été hospitalisées ou qu'elles s'étaient rendues à l'urgence en raison d'une aggravation de leur asthme.</p> | <p>Les cliniciens experts indiquent que lorsqu'ils prennent en charge un enfant atteint d'asthme grave qui n'est pas bien maîtrisé par un CSI à dose moyenne en plus d'un autre traitement d'entretien, ils passent à un CSI à dose élevée avec un BALA, puis envisagent l'ajout d'un médicament biologique. Ils affirment qu'il est rare qu'ils ajoutent un médicament biologique au traitement d'une personne atteinte d'asthme non maîtrisé prenant un CSI à dose élevée avant d'ajouter un médicament de prévention au traitement d'entretien actuel.</p> <p>Chez les enfants âgés de 6 ans et plus et de moins de 12 ans, un CSI à dose élevée désigne 400 μg de propionate de fluticasone ou un équivalent quotidiennement.</p> <p>Une exacerbation grave d'asthme désigne une aggravation de l'asthme entraînant une hospitalisation, une visite à l'urgence ou un traitement par des corticostéroïdes à action générale.</p> |

| Condition de remboursement | Justification | Guide de mise en œuvre |
|--|---|---|
| 2. La maîtrise symptomatique de l'asthme est évaluée selon un questionnaire validé avant l'amorce du traitement. | Une évaluation initiale de la maîtrise symptomatique de l'asthme est nécessaire pour évaluer objectivement la réponse au traitement (voir les conditions de renouvellement). | À titre d'exemple de questionnaire validé sur la maîtrise de l'asthme, mentionnons l'ACQ ou l'ACT. |
| Renouvellement | | |
| 3. L'effet du traitement est évalué tous les 12 mois pour déterminer s'il y a toujours lieu de le rembourser. | Il s'agit de donner un délai suffisant aux cliniciens pour évaluer la réponse thérapeutique des patients. | — |
| 4. Le remboursement du traitement fait l'objet d'une évaluation à l'aide du même questionnaire sur la maîtrise symptomatique de l'asthme que celui utilisé au début du traitement et il cesse dans l'une ou l'autre des éventualités suivantes : 4.1. le score au questionnaire sur la maîtrise symptomatique de l'asthme au terme de 12 mois ne s'est pas amélioré par rapport à la valeur initiale; 4.2. le score au questionnaire sur la maîtrise symptomatique de l'asthme obtenu au terme des 12 premiers mois de traitement ne se maintient pas par la suite; 4.3. le nombre d'exacerbations d'importance clinique s'est accru dans les 12 derniers mois. | Selon les patients, leurs aidants et les cliniciens experts, il est important de parvenir à maîtriser les symptômes de l'asthme de façon durable et à réduire la fréquence des exacerbations graves. Dans l'essai VOYAGE, le dupilumab a réduit la fréquence annualisée des exacerbations graves d'asthme par rapport au placebo. | Dans l'optique du renouvellement, l'effet bénéfique du traitement correspond à l'un des éléments suivants : une diminution d'au moins 0,5 point à l'ACQ ou une augmentation d'au moins 3 points à l'ACT. Une exacerbation grave d'asthme désigne une aggravation de l'asthme entraînant une hospitalisation, une visite à l'urgence ou un traitement par des corticostéroïdes à action générale. |
| Prescription | | |
| 5. Le dupilumab est prescrit pour la première fois par un pneumologue pédiatrique ou un allergologue ayant une expertise dans le traitement de l'asthme. Le patient est soigné par un médecin expérimenté dans le traitement de l'asthme chez l'enfant. | Il faut une formation spécialisée pour prendre en charge l'asthme grave chez l'enfant, choisir les traitements appropriés et effectuer les tests pour évaluer la réponse au traitement. | — |
| 6. Le dupilumab ne devrait pas être administré en association avec d'autres médicaments biologiques utilisés dans le traitement de l'asthme. | Actuellement, aucune donnée probante n'appuie le recours à plus d'un médicament biologique à la fois pour améliorer les résultats chez les patients atteints d'asthme. | — |
| Prix | | |
| 7. Le prix est réduit. | Le RCED du dupilumab en traitement d'appoint au traitement de fond est | — |

| Condition de remboursement | Justification | Guide de mise en œuvre |
|--|--|------------------------|
| | de 2 999 591 \$ comparativement au traitement de fond seul. Une réduction du prix d'environ 98 % est nécessaire pour que le dupilumab atteigne un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ comparativement au traitement de fond. | |
| Faisabilité de l'adoption | | |
| 8. La faisabilité de l'adoption du dupilumab est examinée. | Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption, étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS. | — |

ACQ = *Asthma Control Questionnaire*; ACT = *Asthma Control Test*; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; BALA = bêta-agoniste à longue durée d'action; CSI = corticostéroïde en inhalation; CSO = corticostéroïde par voie orale; RCED = rapport coût/efficacité différentiel

Points de discussion

- En plus de l'amélioration de la fonction pulmonaire et de la réduction des exacerbations, les patients et les aidants veulent que les nouveaux traitements pour les enfants atteints d'asthme grave maîtrisent les symptômes de l'asthme et réduisent la dépendance aux CSO. Des données probantes issues de l'essai VOYAGE appuient l'avantage thérapeutique général du dupilumab comparativement au placebo pour ce qui est des symptômes liés à l'asthme mesurés par l'ACQ, mais les différences entre les groupes ne dépassent pas la différence minimale importante (DMI). Les cliniciens experts notent que peu d'enfants entreprennent un traitement d'entretien par un CSO, mais que nombre d'entre eux peuvent recevoir fréquemment de courts cycles de traitement par un CSO. L'essai VOYAGE montre que plus de 40 % des enfants du groupe du placebo et que plus de 20 % des enfants du groupe du dupilumab ont reçu au moins un cycle de traitement par des corticostéroïdes à action générale. Cependant, ce paramètre ne fait pas partie du plan d'analyse statistique hiérarchique, ce qui empêche le CCEM de tirer des conclusions définitives sur les effets du dupilumab sur la dépendance aux CSO chez cette population.
- Le CCEM discute de l'innocuité et de la tolérabilité du dupilumab chez les enfants âgés de 6 ans et plus et de moins de 12 ans. Le CCEM note qu'il n'y a pas de préoccupations évidentes liées à l'innocuité ou la tolérabilité observées dans l'essai VOYAGE. De plus, dans une étude de prolongation à long terme (l'essai EXCURSION, N = 365) évaluant l'innocuité et la tolérabilité du dupilumab pendant 52 semaines additionnelles de traitement après l'essai VOYAGE, aucune nouvelle préoccupation liée à l'innocuité n'a été relevée.
- Aucun ECR menant une comparaison directe entre le dupilumab et d'autres médicaments biologiques n'a été mené chez des patients atteints d'asthme éosinophilique de type 2. Le promoteur soumet une comparaison de traitements indirecte (CTI) qui vise à comparer le dupilumab aux autres médicaments biologiques dans le traitement des enfants âgés de 6 ans et plus et de moins de 12 ans atteints d'asthme inflammatoire de type 2 modéré ou grave et non maîtrisé. Les résultats de cette CTI ne sont pas concluants; par conséquent, le CCEM n'est pas en mesure de tirer de conclusions quant à l'efficacité clinique comparative

du dupilumab par rapport à l'omalizumab dans le traitement des enfants âgés de 6 à 11 ans atteints d'asthme modéré ou grave non maîtrisé. Bien que l'essai VOYAGE ne compare pas le dupilumab à un autre médicament biologique approuvé dans la prise en charge de l'asthme grave chez la population à l'étude, les cliniciens experts indiquent que le placebo représente un comparateur approprié puisque les enfants pouvaient tout de même recevoir leur traitement de fond. Selon les cliniciens experts, les médicaments biologiques utilisés dans le traitement de l'asthme grave sont peu utilisés chez les enfants au Canada à l'heure actuelle.

Contexte

L'asthme est une maladie respiratoire chronique caractérisée par une obstruction réversible des voies respiratoires. Les caractéristiques principales de l'asthme sont l'inflammation, la bronchoconstriction, le remodelage des voies respiratoires, ainsi que l'hyperréactivité des voies respiratoires et la production de mucus. Les symptômes de l'asthme sont notamment une respiration sifflante, de la dyspnée, un serrement à la poitrine, la production d'expectorations et de la toux, qui peuvent être exacerbés par des facteurs exogènes, par exemple, des allergènes, des infections des voies respiratoires supérieures ou des facteurs environnementaux comme la fumée ou l'air froid. Au Canada, on estime que 14 % des enfants âgés de 5 à 9 ans et que 19 % des enfants âgés de 10 à 14 ans sont atteints d'asthme. Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, l'asthme a plusieurs phénotypes variés, dont l'un est principalement provoqué par l'inflammation de type 2, avec un profil allergique ou atopique, ou un asthme éosinophilique.

La prise en charge de l'asthme se fait habituellement par l'utilisation d'un médicament de « secours » pour soulager les exacerbations, combiné à un traitement d'entretien utilisé sur une base fréquente ou constante visant à prévenir les exacerbations. Au Canada, le traitement de l'asthme suit un continuum de prise en charge de l'asthme, les CSI étant la base du traitement antiinflammatoire d'entretien, d'autres médicaments étant ajoutés au besoin. Les anticorps monoclonaux sont les derniers arrivés dans le paradigme thérapeutique de l'asthme, comme les inhibiteurs des IgE, les inhibiteurs de l'IL-5, et les inhibiteurs de l'IL-4 et l'IL-3. Aucun de ces anticorps monoclonaux n'est utilisé en première intention; ils sont plutôt réservés aux cas dont l'asthme n'est pas bien maîtrisé malgré un traitement d'entretien optimisé.

Le dupilumab est approuvé par Santé Canada comme traitement d'entretien d'appoint de l'asthme éosinophilique grave (type 2) ou de l'asthme nécessitant l'usage de CSO, chez les patients de 6 ans et plus. Le dupilumab est un anticorps monoclonal qui inhibe la signalisation de l'IL-4 et l'IL-3. Il est offert en injection sous-cutanée. Dans la monographie, la posologie recommandée chez les enfants âgés de 6 à 11 ans est de 100 mg toutes les 2 semaines ou de 300 mg toutes les 4 semaines pour les enfants pesant au moins 15 kg, mais moins de 30 kg; de 200 mg toutes les 2 semaines ou de 300 mg toutes les 4 semaines pour les enfants pesant au moins 30 kg, mais moins de 60 kg; et de 200 mg toutes les 2 semaines pour les enfants pesant au moins 60 kg.

Historique de l'examen du médicament

L'ACMTS a déjà examiné le dupilumab comme traitement d'entretien d'appoint de l'asthme éosinophilique grave (type 2) ou de l'asthme nécessitant l'usage de CSO, chez les patients de 12 ans et plus. En juin 2021, le CCEM a émis une recommandation de remboursement du dupilumab pour cette indication sous réserve de certaines conditions. En mars 2022, le dupilumab a reçu un avis de conformité de Santé Canada pour étendre l'indication aux enfants de 6 ans et plus, alors qu'elle concernait auparavant les enfants de 12 ans et plus. Actuellement, le dupilumab est donc approuvé comme traitement d'entretien d'appoint de l'asthme éosinophilique grave (type 2) ou de l'asthme nécessitant l'usage de CSO, chez les patients de 6 ans et plus. Le présent examen concerne une nouvelle demande présentée par le promoteur et est axé sur les enfants du groupe d'âge élargi. Cette nouvelle demande est fondée sur de nouvelles données probantes (1 ERC, 1 étude de prolongation à long terme et 1 CTI) soumises par le promoteur qui évaluent l'utilisation du dupilumab chez les enfants âgés de 6 ans et plus et de moins de 12 ans atteints d'asthme.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- l'examen d'un ECR mené auprès d'enfants âgés de 6 ans et plus et de moins de 12 ans atteints d'asthme recevant déjà un traitement de fond par un CSI à dose moyenne ainsi qu'un médicament de prévention, ou un CSI à dose élevée seul, ou un CSI à dose élevée et un médicament de prévention;
- les points de vue des patients recueillis par deux groupes de défense des intérêts de patients, Asthme Canada et la Fondation pour la santé pulmonaire;
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les avis de deux cliniciens spécialistes possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de l'asthme;
- les observations d'un groupe de cliniciens : Société canadienne de thoracologie;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations de patients

Asthme Canada a fourni des observations de patients issues d'un sondage mené en février et mars 2022, des lignes directrices de pratique clinique, de la monographie, de sites Web d'organismes sans but lucratif et d'articles de recherche. Plus de 100 patients (92 %) et aidants (8 %) de toutes les provinces ont répondu au sondage, parmi lesquels 4 patients ayant déjà reçu le dupilumab. De plus, la Fondation pour la santé pulmonaire a soumis des

observations de patients issues d'un sondage mené entre janvier 2021 et juin 2022 auprès de 27 patients atteints d'asthme et de 2 aidants, tous de l'Ontario.

Malgré les traitements actuellement disponibles, 1 répondant sur 4 au sondage d'Asthme Canada affirme que ses symptômes sont mal maîtrisés. Environ 60 % des répondants sont préoccupés par les exacerbations ou les craignent, 47 % des répondants sont préoccupés par une éventuelle admission à l'hôpital, et 47 % craignent de devoir s'absenter de l'école ou du travail. Les résultats du sondage mettent en lumière les défis des enfants atteints d'asthme, notamment les difficultés à utiliser les inhalateurs, les difficultés à se faire des amis et à les garder en raison de la fatigue et du manque d'énergie, les restrictions dans les activités, l'incapacité à aller à l'école et à se concentrer, et les troubles du sommeil. Les patients, les parents ou les aidants mentionnent plusieurs obstacles liés à l'accès aux prestataires et aux établissements de soins de santé (p. ex. les pneumologues, les cliniques de l'asthme), notamment la durée et les coûts des déplacements, l'absentéisme à l'école ou au travail et le coût financier des renouvellements d'ordonnances. Selon les observations de patients de la Fondation pour la santé pulmonaire, les symptômes courants de l'asthme sont l'essoufflement (74,2 %), la fatigue (67,7 %), la toux (51,6 %) et les difficultés dans les activités quotidiennes comme monter les escaliers (43,4 %), les tâches ménagères (40,0 %) et les activités physiques (40,0 %). Parmi les effets néfastes de l'asthme, les patients mentionnent les suivants : le réveil dans la nuit ou tôt le matin en raison de difficultés respiratoires (34,5 %), la détérioration du bien-être émotionnel (37,9 %) et le fait d'être colérique ou impatient avec les autres (31,0 %).

Les patients et les aidants souhaitent que les nouveaux traitements destinés aux enfants atteints d'asthme grave améliorent la fonction pulmonaire, facilitent la maîtrise des symptômes, réduisent les exacerbations et réduisent la dépendance aux CSO. De plus, les enfants atteints d'asthme et leurs parents s'attendent à voir des améliorations aux activités quotidiennes qui influent sur la qualité de vie (présentéisme à l'école, sommeil, énergie, participation aux activités), une réduction des visites médicales, notamment à l'urgence, une réduction de l'anxiété et de la panique liées à d'éventuelles exacerbations, une réduction de l'absentéisme au travail, et une réduction du fardeau financier. Les répondants indiquent qu'ils aimeraient limiter les effets secondaires des médicaments, mais qu'ils sont prêts à en tolérer certains pour améliorer la prise en charge de l'asthme. La diminution de la fréquence et la simplification de l'administration des médicaments font également partie des priorités des participants. Finalement, on mentionne que les enfants prenant le dupilumab ne peuvent pas recevoir de vaccins vivants, ce qui peut être problématique pour les enfants qui ne sont pas totalement immunisés.

Observations de cliniciens

Clinicien expert consulté par l'ACMTS

Selon les cliniciens experts, les besoins de la majorité des personnes atteintes d'asthme sont comblés par les traitements standards actuels; cependant, l'asthme demeure mal maîtrisé chez un sous-ensemble de personnes malgré un traitement pharmacologique maximisé et des interventions non pharmacologiques comme une formation sur les inhalateurs et une meilleure observance thérapeutique.

Au Canada, les enfants atteints d'asthme inflammatoire de type 2 modéré ou grave et non maîtrisé ont accès au traitement par des médicaments biologiques comme les anticorps monoclonaux anti-IgE, anti-IL5 ou anti-IL4/IL3. Les cliniciens experts indiquent que les

personnes les plus susceptibles de tirer profit du dupilumab sont celles ayant un asthme modéré ou grave n'étant pas parvenues à une maîtrise optimale de l'asthme avec les traitements traditionnels (c.-à-d. CSI à dose élevée avec traitement d'appoint [BALA ou ARLT] et corticostéroïdes à action générale en cycles continus ou répétés) et présentant un phénotype inflammatoire sans équivoque d'après l'évaluation du taux d'éosinophiles dans le sang périphérique.

Les paramètres pertinents pour l'évaluation de la réponse au traitement chez les enfants sont l'amélioration de la fonction pulmonaire (amélioration ou stabilisation du VEMS, perte de la réversibilité de l'obstruction bronchique après bronchodilatation), la réduction des exacerbations aiguës d'asthme, l'amélioration de la maîtrise des symptômes, et l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS). Les cliniciens experts croient que le principal facteur permettant de déterminer s'il faut arrêter le dupilumab est l'absence d'amélioration aux paramètres de maîtrise de l'asthme pendant plusieurs mois. De plus, le traitement par le dupilumab doit être arrêté en cas d'événements indésirables (EI) graves, par exemple de réactions immunitaires ou allergiques graves, de réactions dermatologiques graves, de tumeur maligne et d'EI ophtalmologiques). Le médicament ne devrait être prescrit pour la première fois que par un pneumologue pédiatrique ou un allergologue ayant une expérience considérable dans la prise en charge de l'asthme chez l'enfant.

Groupe de cliniciens

Six cliniciens de la Société canadienne de thoracologie (SCT) ont transmis des commentaires dans le cadre du présent examen. Il n'y a pas d'opposition entre les points de vue des cliniciens experts consultés par l'ACMTS dans le cadre du présent examen et ceux du groupe de cliniciens. Le groupe de cliniciens indique que les enfants atteints d'asthme grave ont peu d'options de traitements comparativement à la population adulte. De plus, il n'y a pas suffisamment de traitements d'appoint efficaces chez les jeunes enfants atteints d'asthme grave inflammatoire non de type 2 et présentant des exacerbations répétées causées par des infections respiratoires virales. Les principaux paramètres de la prise en charge de l'asthme sont la prévention des exacerbations d'asthme, la maximisation de la qualité de vie, la prévention des symptômes et la maximisation de la tolérance à l'effort. Les membres de la SCT conviennent que l'usage du dupilumab devrait être limité aux enfants âgés de 6 à 11 ans atteints d'asthme inflammatoire de type 2 modéré ou grave qui n'est pas maîtrisé adéquatement par un CSI à dose moyenne en plus d'un BALA (ou d'un autre médicament de prévention), ou un CSI à dose élevée (ou un CSO), et ayant subi une exacerbation grave dans la dernière année. Selon les cliniciens de la SCT, le dupilumab doit être arrêté en l'absence de résultats positifs cliniquement importants sur une période donnée, ainsi qu'en présence de préoccupations liées à l'innocuité. D'après le groupe de cliniciens, l'évaluation de l'admissibilité des enfants au traitement biologique contre l'asthme doit être effectuée par un spécialiste de l'asthme seulement (p. ex. un pneumologue, un allergologue, un pédiatre spécialiste de l'asthme).

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions de mise en œuvre qui pourraient être soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

| Questions de mise en œuvre | Réponses |
|--|---|
| Comparateurs pertinents | |
| <p>Il existe divers médicaments biologiques utilisés pour traiter l'asthme grave. Le mépolizumab (Nucala) et l'omalizumab (Xolair) auraient pu être de meilleurs comparateurs que le placebo dans les essais puisqu'ils sont indiqués dans le traitement de l'asthme grave chez les enfants âgés de 6 ans ou plus.</p> | <p>Les délibérations du CCEM s'appuieront sur les commentaires des régimes d'assurance médicaments.</p> |
| <p>Étant donné les différents phénotypes et traitements de l'asthme grave, le mépolizumab ou l'omalizumab auraient-ils été des comparateurs plus appropriés que le placebo dans les essais cliniques?</p> | <p>Le CCEM convient que, dans le contexte de l'asthme grave sans maîtrise des symptômes malgré un traitement optimal (c.-à-d. CSI à dose élevée ou CSO fréquent), le mépolizumab et l'omalizumab auraient été des comparateurs appropriés. Bien que l'essai VOYAGE ne compare pas le dupilumab à tout autre médicament biologique approuvé dans la prise en charge de l'asthme, les cliniciens experts indiquent que le placebo est un comparateur approprié pourvu que les patients puissent tout de même recevoir leur traitement de fond. Les médicaments biologiques ciblant la maladie médiate par les IgE (omalizumab) et réduisant l'inflammation éosinophilique (mépolizumab) sont peu utilisés chez la population pédiatrique au Canada jusqu'à présent. Le CCEM note que le groupe témoin traité par placebo dans l'essai VOYAGE peut être approprié puisqu'il recevait le traitement de fond de référence.</p> |
| Amorce du traitement | |
| <p>La FeNO ne fait partie d'aucun autre critère relatif à l'asthme. Comme elle est incluse dans la population d'efficacité primaire et que le promoteur a demandé à ce qu'elle soit incluse, devrait-on l'intégrer aux critères d'amorce ou de renouvellement du traitement?</p> | <p>Le CCEM partage l'avis des cliniciens experts selon lequel l'évaluation de l'admissibilité au dupilumab devrait être fondée sur le taux d'éosinophiles dans le sang périphérique, en remplacement de l'inflammation de type 2. Les cliniciens affirment que l'évaluation de la FeNO n'est pas pratiquée de façon régulière au Canada.</p> |
| <p>Pour le dupilumab, y aura-t-il des différences dans les critères d'amorce entre la population âgée de 6 à 11 ans et celle âgée de 12 ans ou plus?</p> | <p>Cet examen porte sur les enfants âgés de 6 ans et plus et de moins de 12 ans et se fonde sur les données probantes soumises par le promoteur pour cette population particulière. Les conditions de remboursement pour la population évaluée dans la nouvelle demande sont présentées au tableau 1. La recommandation concernant le dupilumab en traitement d'entretien d'appoint chez les personnes âgées de 12 ans ou plus atteintes d'asthme grave de type 2 ou éosinophilique ou d'asthme nécessitant l'usage de CSO continue de s'appliquer aux personnes qui ne font pas partie de la population évaluée dans la nouvelle demande.</p> |
| <p>L'harmonisation des critères d'amorce du dupilumab chez les personnes âgées de 12 ans ou plus atteintes d'asthme grave examinés par l'ACMTS est-elle appropriée?</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'asthme est mal maîtrisé par un corticostéroïde en inhalation à forte dose, c'est-à-dire 500 µg ou plus de propionate de fluticasone par jour ou l'équivalent, et un ou plusieurs antiasthmatiques (p. ex. BALA). • Le taux d'éosinophiles dans le sang doit être de | <p>Cet examen porte sur les enfants âgés de 6 ans et plus et de moins de 12 ans et se fonde sur les données probantes soumises par le promoteur pour cette population particulière. Les conditions de remboursement pour la population évaluée dans la nouvelle demande sont présentées au tableau 1. La recommandation concernant le dupilumab en traitement d'entretien d'appoint chez les personnes âgées de 12 ans ou plus atteintes d'asthme grave de type 2 ou éosinophilique ou d'asthme nécessitant l'usage de</p> |

| Questions de mise en œuvre | Réponses |
|--|---|
| <p>150 cellules/μl (0,15 \times 10⁹/l) ou plus, ou l'asthme doit nécessiter l'usage de CSO.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La maîtrise symptomatique de l'asthme est évaluée selon un questionnaire validé avant l'amorce du traitement. <p>Si les critères ne sont pas harmonisés; dans quel contexte les personnes seront-elles admissibles au Dupixent lorsqu'elles vieillissent et passent aux critères pour les personnes âgées de 12 ans et plus?</p> | <p>CSO continue de s'appliquer aux personnes qui ne font pas partie de la population évaluée dans la nouvelle demande.</p> |
| Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement | |
| <p>Serait-il approprié d'harmoniser les critères du dupilumab et des autres médicaments biologiques contre l'asthme grave examinés par l'ACMTS chez les personnes âgées de 12 ans et plus?</p> | <p>Cet examen porte sur les enfants âgés de 6 ans et plus et de moins de 12 ans et se fonde sur les données probantes soumises par le promoteur pour cette population particulière. Les conditions de remboursement pour la population évaluée dans la nouvelle demande sont présentées au tableau 1. La recommandation concernant le dupilumab en traitement d'entretien d'appoint chez les personnes âgées de 12 ans ou plus atteintes d'asthme grave de type 2 ou éosinophilique ou d'asthme nécessitant l'usage de CSO continue de s'appliquer aux personnes qui ne font pas partie de la population évaluée dans la nouvelle demande.</p> |
| Cessation du traitement | |
| <p>Les critères de cessation du traitement devraient-ils être harmonisés à ceux du dupilumab pour les personnes âgées de 12 ans ou plus et à ceux de Nucala ou de Fasenra :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le score au questionnaire sur la maîtrise symptomatique de l'asthme au terme de 12 mois ne s'est pas amélioré par rapport à la valeur initiale; • le score au questionnaire sur la maîtrise symptomatique de l'asthme obtenu au terme des 12 premiers mois de traitement ne se maintient pas par la suite; • le nombre d'exacerbations d'importance clinique s'est accru dans les 12 derniers mois; • chez le patient en traitement d'entretien par un CSO, la dose du CSO n'a pas diminué dans les 12 premiers mois de traitement; • chez le patient en traitement d'entretien par un CSO, la diminution de la dose du CSO observée au cours des 12 premiers mois de traitement ne se maintient pas par la suite. | <p>Cet examen porte sur les enfants âgés de 6 ans et plus et de moins de 12 ans et se fonde sur les données probantes soumises par le promoteur pour cette population particulière. Les conditions de remboursement pour la population évaluée dans la nouvelle demande sont présentées au tableau 1. La recommandation concernant le dupilumab en traitement d'entretien d'appoint chez les personnes âgées de 12 ans ou plus atteintes d'asthme grave de type 2 ou éosinophilique ou d'asthme nécessitant l'usage de CSO continue de s'appliquer aux personnes qui ne font pas partie de la population évaluée dans la nouvelle demande.</p> <p>Le CCEM note qu'il est rare que les enfants âgés de 6 ans et plus et de moins de 12 ans suivent un traitement d'entretien par un CSO. Cependant, il conclut que le traitement par le dupilumab peut être arrêté chez cette population si les critères suivants sont respectés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • chez le patient en traitement d'entretien par un CSO, la dose du CSO n'a pas diminué dans les 12 premiers mois de traitement; • chez le patient en traitement d'entretien par un CSO, la diminution de la dose du CSO observée au cours des 12 premiers mois de traitement ne se maintient pas par la suite. |
| Prescription | |
| <p>Aucune donnée probante n'appuie un traitement combiné. L'utilisation d'un traitement combiné dans ce contexte aurait une influence marquée sur les coûts pour les autorités de la santé.</p> | <p>Les délibérations du CCEM s'appuieront sur les commentaires des régimes d'assurance médicaments.</p> |

| Questions de mise en œuvre | Réponses |
|--|---|
| <p>L'harmonisation aux critères suivants est-elle appropriée?</p> <p>Le patient est soigné par un médecin expérimenté dans le traitement de l'asthme.</p> <p>Le dupilumab ne devrait pas être administré en association avec d'autres médicaments biologiques utilisés dans le traitement de l'asthme.</p> | <p>Le CCEM partage l'avis des cliniciens experts selon lequel le traitement par le dupilumab devrait être pris en charge par un pneumologue pédiatrique ou un allergologue ayant une vaste expérience avec les enfants. Dans des circonstances particulières (c.-à-d. l'enfant est stable ou vit en région éloignée), la prise en charge de l'asthme avec le dupilumab peut être effectuée par un omnipraticien conjointement avec un spécialiste de l'asthme (p. ex. par le biais de services de télésanté).</p> |
| Aspects systémique et économique | |
| <p>Lors des négociations avec l'Alliance pancanadienne pharmaceutique (APP) du 28 juin 2022, aucune entente n'a été conclue concernant le dupilumab en traitement d'entretien d'appoint chez les personnes âgées de 12 ans ou plus atteintes d'asthme grave de type 2 ou éosinophilique ou d'asthme nécessitant l'usage de CSO.</p> <p>Des ententes sont en place avec l'APP pour Nucala, Fasnera et Xolair.</p> | <p>Les délibérations du CCEM s'appuieront sur les commentaires des régimes d'assurance médicaments.</p> |

AMLA = antagonistes muscariniques à longue durée d'action; APP = Alliance pancanadienne pharmaceutique; ARLT = antagonistes des récepteurs des leucotriènes; BALA = bêta-agoniste à longue durée d'action; CSO = corticostéroïde par voie orale; FeNO = fraction de monoxyde d'azote dans l'air expiré

Données probantes cliniques

Description de l'étude

L'essai VOYAGE est une étude multinationale, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo comparant le dupilumab au placebo chez des enfants âgés de 6 et plus et de moins de 12 ans atteints d'asthme recevant déjà le traitement de référence. Un total de 408 enfants atteints d'asthme persistant sont répartis aléatoirement dans deux groupes selon un rapport de 2:1, l'un recevant une dose du dupilumab (100 mg ou 200 mg) toutes les 2 semaines, et l'autre le placebo toutes les 2 semaines, sur une période de traitement de 52 semaines. Le critère d'évaluation principal est la fréquence annualisée des exacerbations graves, alors que le critère d'évaluation secondaire est la mesure de la fonction pulmonaire (c.-à-d. la variation du pourcentage prévu du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur entre le début de l'étude et la semaine 12). Deux populations d'efficacité principales sont évaluées dans l'essai : la population atteinte d'asthme inflammatoire de type 2 (caractérisée par un taux d'éosinophiles dans le sang de départ d'au moins 150 cellules/ μ l ou une FeNO de départ d'au moins 20 ppb) et la population dont le taux d'éosinophiles dans le sang de départ est d'au moins 300 cellules/ μ l.

L'âge médian des enfants de l'essai VOYAGE est de 9 ans (variant entre 6 et 11 ans). Dans les deux populations d'efficacité, la majorité des enfants sont de sexe masculin (variant de 64,4 % à 69 %), de race blanche (variant de 86,3 % à 89,5 %) et pèsent plus de 30 kg (variant de [redacted]). Plus de 60 % des patients de l'essai VOYAGE ont présenté une ou deux exacerbations graves d'asthme au cours de la dernière année. Au départ, la réversibilité du VEMS était légèrement supérieure dans le groupe du dupilumab comparativement au groupe du placebo, la moyenne étant de 21,5 % (écart-type [ÉT] = 21,37) contre 15,81 % (ÉT = 16,4)

dans la population atteinte d'asthme de type 2, et de 22,9 % (ÉT = 23,23) contre 16,2 % (ÉT = 15,8) dans la population ayant un taux d'éosinophiles dans le sang de départ d'au moins 300 cellules/ μ l. En ce qui concerne la posologie du CSI, plus de 40 % des enfants prennent une dose forte (dupilumab contre placebo : 43,2 % contre 43,9 % dans la population atteinte d'asthme de type 2, et 42,3 % contre 48,8 % dans la population ayant un taux d'éosinophiles dans le sang de départ d'au moins 300 cellules/ μ l) et plus de 50 % des enfants reçoivent une dose moyenne de CSI (dupilumab contre placebo : 55,5 % contre 56,1 % dans la population atteinte d'asthme de type 2, et 56,0 % contre 51,2 % dans la population ayant un taux d'éosinophiles dans le sang de départ d'au moins 300 cellules/ μ l).

Efficacité

Mortalité.

Dans l'essai VOYAGE, on ne déclare aucun décès dans les groupes du dupilumab et du placebo.

Exacerbations aiguës de l'asthme

La fréquence annualisée ajustée d'exacerbations graves de l'asthme sur 52 semaines dans la population atteinte d'asthme inflammatoire de type 2 est de 0,305 (IC à 95 % de 0,223 à 0,416) avec le dupilumab et de 0,748 (IC à 95 % de 0,542 à 1,034) avec le placebo, pour un RR de 0,407 (IC à 95 % de 0,274 à 0,605; $P < 0,0001$) et une DR de [REDACTED]. Dans la population ayant un taux d'éosinophiles dans le sang de départ d'au moins 300 cellules/ μ l, la fréquence ajustée des exacerbations est de 0,235 (IC à 95 % de 0,16 à 0,345) dans le groupe du dupilumab et de 0,665 (IC à 95 % de 0,467 à 0,949) dans le groupe du placebo (RR : 0,353; IC à 95 % de 0,222 à 0,562; $P < 0,0001$; [REDACTED]).

Les RR pour la comparaison entre le dupilumab et le placebo des événements d'exacerbations graves associés à une visite à l'urgence ou à une hospitalisation sont [REDACTED] pour la population atteinte d'asthme de type 2 et la population ayant un taux d'éosinophiles dans le sang de départ d'au moins 300 cellules/ μ l, respectivement. [REDACTED]

Symptômes de l'asthme

Les symptômes sont évalués au moyen du questionnaire sur la maîtrise de l'asthme (ACQ-7, pour *Asthma Control Questionnaire*). À la semaine 24, les scores à l'ACQ-7 ont diminué (se sont améliorés) dans les groupes du dupilumab et du placebo, la moyenne des MC (erreur type [ET]) étant de -1,33 (0,05) dans le groupe du dupilumab et -1,00 (0,07) dans le groupe du placebo, pour une DM des MC de -0,33 (IC à 95 % de -0,50 à -0,16; $P = 0,0001$) dans la population atteinte d'asthme de type 2. Dans la population ayant un taux d'éosinophiles dans le sang de départ d'au moins 300 cellules/ μ l, la variation de la moyenne des MC (ET) entre le début de l'étude et la semaine 24 est de -1,34 (0,06) avec le dupilumab et de -0,88 (0,09) avec le placebo, pour une différence entre les groupes de -0,46 (IC à 95 % de -0,67 à -0,26; $P < 0,0001$).

Les résultats sont maintenus durant la période de l'essai (jusqu'à la semaine 52) dans les deux populations d'efficacité.

Réduction de l'utilisation des corticostéroïdes oraux

La proportion d'enfants recevant un traitement par un corticostéroïde à action générale durant l'essai est plus élevée dans le groupe du placebo que dans le groupe du dupilumab

(dupilumab contre placebo : 24,2 % contre 40,4 % dans la population atteinte d'asthme de type 2, et 22,3 % contre 41,7 % dans la population ayant un taux d'éosinophiles dans le sang de départ d'au moins 300 cellules/ μ l). Le risque relatif ajusté du nombre annualisé de cycles de traitement par des corticostéroïdes à action générale, pour la comparaison du dupilumab au placebo, est de 0,407 (IC à 95 % de 0,272 à 0,609) dans la population atteinte d'asthme inflammatoire de type 2 et de 0,340 (IC à 95 % de 0,212 à 0,545) dans la population ayant un taux d'éosinophiles dans le sang de départ d'au moins 300 cellules/ μ l.

Fonction pulmonaire

Le pourcentage prévu du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur à la semaine 12 augmente dans les groupes du dupilumab et du placebo dans la population atteinte d'asthme inflammatoire de type 2, avec une DM des MC entre les groupes de 5,21 % (IC à 95 % de 2,14 à 8,27 %; P = 0,0009). De façon semblable, la DM des MC à la semaine 12 entre les groupes du dupilumab et du placebo est de 5,32 % (IC à 95 % de 1,76 % à 8,88 %, P = 0,0036) dans la population ayant un taux d'éosinophiles dans le sang de départ d'au moins 300 cellules/ μ l. Dans les deux populations d'efficacité primaire, la variation moyenne des MC du pourcentage prévu du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur est maintenue jusqu'à la semaine 52.

Réduction de la dose des corticostéroïdes en inhalation

Le protocole de l'essai VOYAGE permet une augmentation permanente du médicament de fond après au moins deux exacerbations graves d'asthme. Durant la période de traitement de l'essai, [REDACTED].

Qualité de vie liée à la santé – Questionnaire sur la qualité de vie des enfants asthmatiques

Dans la population atteinte d'asthme inflammatoire de type 2 de l'essai VOYAGE, les scores au questionnaire sur la qualité de vie des enfants asthmatiques avec activités standardisées, le PAQLQ(S), se sont accrus (améliorés) entre le début de l'étude et la semaine 52, avec une DM des MC entre les groupes du dupilumab et du placebo de 0,34 (IC à 95 % de 0,16 à 0,52; [REDACTED]). Dans la population ayant un taux d'éosinophiles dans le sang de départ d'au moins 300 cellules/ μ l, des différences semblables entre les groupes à la semaine 52 sont observées ([REDACTED]).

Réduction de l'usage de médicaments de secours

Une diminution globale du nombre de bouffées du médicament de secours sur une période de 24 heures est observée dans les deux groupes de traitement (les DM des MC entre les groupes du dupilumab et du placebo à la semaine 52 sont de [REDACTED] pour la population atteinte d'asthme inflammatoire de type 2 et de [REDACTED] pour la population ayant un taux d'éosinophiles dans le sang de départ d'au moins 300 cellules/ μ l.

Effets néfastes (innocuité)

Dans l'essai VOYAGE, des EI sont survenus chez 83 % des enfants recevant le dupilumab et chez 79,9 % des enfants recevant le placebo. Les EI les plus courants sont les suivants (dupilumab contre placebo) : la rhinopharyngite (18,5 % contre 21,6 %), l'infection virale des voies respiratoires supérieures (12,2 % contre 9,7 %), la pharyngite (8,9 % contre 10,4 %), la bronchite (6,3 % contre 10,4 %), la rhinite allergique (5,9 % contre 11,9 %), l'érythème au site d'injection (12,9 % contre 9,7 %) et l'œdème au site d'injection (10,3 % contre 5,2 %). Des EI graves (EIG) sont déclarés chez 4,8 % des enfants recevant le dupilumab et chez 4,5 % des enfants recevant le placebo, et il s'agit dans la majorité des cas de l'asthme (dupilumab contre

placébo : 1,5 % contre 0 %) et d'éosinophilie (0,7 % contre 0 %). Le traitement a dû être arrêté en raison d'un EI chez 1,8 % des enfants recevant le dupilumab et chez 1,5 % des enfants recevant le placebo dans l'essai VOYAGE.

Concernant les effets néfastes notables, les réactions au site d'injection sont les plus fréquents, [REDACTED] dans les groupes du dupilumab et du placebo, respectivement. De l'hypersensibilité et des réactions anaphylactiques sont survenues chez [REDACTED], respectivement. Des cas d'infections graves sont survenus chez [REDACTED] dans le groupe du placebo. Des infections parasitaires ne sont survenues que dans le groupe du dupilumab (2,6 %). L'éosinophilie est déclarée plus fréquemment dans le groupe du dupilumab que dans le groupe du placebo (5,9 % contre 0,7 %). Davantage d'enfants recevant le placebo que le dupilumab ont présenté une conjonctivite (dupilumab contre placebo) : 2,6 % contre 6,7 % pour la conjonctivite [analyse MedDRA étroite] et 3,0 % contre 7,5 % pour la conjonctivite [analyse MedDRA large]).

Évaluation critique

L'essai VOYAGE est un essai multinational, multicentrique, à répartition aléatoire, mené à double insu et contrôlé par placebo. L'essai utilise une méthodologie de contrôle par placebo correspondant et les patients et les chercheurs ne connaissent pas le traitement attribué, mais connaissent la posologie des injections. Une levée de l'insu pourrait être survenue en raison de la fréquence accrue des réactions au site d'injection et des réactions éosinophiliques dans le groupe du dupilumab comparativement au groupe du placebo. Des ajustements pour tenir compte de la multiplicité sont effectués de façon adéquate pour l'analyse des événements d'exacerbation grave durant la période de traitement de 52 semaines, de la variation à partir du début de l'étude au pourcentage prévu du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur à la semaine 12 et de la variation à l'ACQ-7-IA à la semaine 24. Les caractéristiques de départ sont bien équilibrées entre les groupes de l'essai, à l'exception de la réversibilité du VEMS, qui est légèrement plus élevée dans le groupe du dupilumab que dans le groupe du placebo. Les cliniciens experts considèrent que les choix des points temporels précis pour l'évaluation des résultats et leur inclusion dans la hiérarchie (c.-à-d. VEMS à la semaine 12 et ACQ-7 à la semaine 24) sont non optimaux, remarquant que des évaluations à 52 semaines auraient été plus pertinentes sur le plan clinique. De nombreux critères d'évaluation importants, comme la QVLS, l'exposition au CSO et les ajustements de la dose de CSI ne sont pas ajustés pour tenir compte des comparaisons multiples. Bien que le taux d'abandon du traitement soit plus élevé dans le groupe du dupilumab que dans le groupe du placebo, la proportion de patients abandonnant le traitement à l'étude en raison d'un EI est équilibrée entre les deux groupes. Le nombre d'abandons de l'étude est généralement faible (moins de 6 %) et des analyses de sensibilité appropriées sont menées pour traiter les données manquantes pour les critères d'évaluation primaire et secondaire, ce qui laisse présager un effet négligeable sur la validité des résultats observés.

Le dupilumab est indiqué dans le traitement d'entretien d'appoint de l'asthme grave de type 2 ou éosinophilique ou de l'asthme nécessitant l'usage de CSO chez les personnes âgées de 6 ans et plus. Le présent examen porte sur la population pédiatrique âgée de 6 à 11 ans, puisque le dupilumab a déjà été examiné par l'ACMTS et a reçu une recommandation positive pour les personnes âgées de 12 ans et plus. Les personnes atteintes d'asthme nécessitant l'usage de CSO n'ont pas été incluses dans l'essai VOYAGE. La population atteinte d'asthme de type 2 est l'une des principales populations d'efficacité de l'essai, définie par un taux d'éosinophiles dans le sang de départ d'au moins 150 cellules/ μ l ou une FeNO de départ d'au moins 20 ppb, mais les cliniciens notent que les évaluations de la FeNO ne sont pas

effectuées sur une base régulière dans la pratique clinique canadienne, ce qui représente une limite à la mise en œuvre. La majorité de la population de l'essai VOYAGE est caucasienne; par conséquent, la généralisabilité des résultats de l'essai à la population canadienne peut être limitée à cet égard. Bien que les médicaments de fond administrés dans cet essai soient considérés par les cliniciens experts comme représentatifs des traitements utilisés dans la pratique canadienne, on ne sait pas si le mode d'emploi des inhalateurs a été vérifié durant l'essai. Outre cela, l'observance du traitement de fond est élevée dans les deux groupes de traitement, et les réponses au placebo sont robustes pour de nombreux critères d'évaluation, ce qui donne à penser que les enfants pourraient avoir tiré profit du suivi étroit qu'ils ont reçu dans le contexte de l'essai clinique, selon les cliniciens experts. L'essai VOYAGE compare le dupilumab au placebo (en appoint au traitement de référence), ce qui représente une limite, puisque l'efficacité et l'innocuité comparatives du dupilumab par rapport aux autres médicaments biologiques approuvés dans la prise en charge de l'asthme chez la population pédiatrique sont limitées aux comparaisons indirectes disponibles.

Comparaisons indirectes

Description de l'étude

Une comparaison de traitements indirecte (CTI) a été fournie par le promoteur. L'ACMTS n'a pas relevé d'autres CTI au cours de sa recherche documentaire systématique. La CTI soumise par le promoteur vise à comparer le dupilumab aux autres médicaments biologiques dans le traitement de l'asthme inflammatoire de type 2 modéré ou grave et non maîtrisé chez les enfants âgés de 6 ans et plus et de moins de 12 ans. Après une recherche documentaire systématique et une évaluation de la faisabilité, un total de [REDACTED] connectés par le placebo à titre de comparateur commun sont considérés comme admissibles. Une série de CTI par paire selon la méthode Bucher a été effectuée pour divers critères d'évaluation (exacerbations graves, détérioration de l'asthme [analyse menée à postériori], symptômes de l'asthme, utilisation de médicament de secours, QVLS), comparant le dupilumab (100 mg ou 200 mg toutes les 2 semaines) à un inhibiteur des IgE, l'omalizumab (75 mg ou 375 mg une ou deux fois par mois). Les données par sous-groupes ont été générées à partir de la population de l'essai sur le dupilumab pour apparier le phénotype allergique et les critères d'inclusion des essais sur l'omalizumab.

Efficacité

[REDACTED]

Effets néfastes (innocuité)

[REDACTED]

Évaluation critique

On remarque de nombreuses limites dans la CTI soumise par le promoteur. On observe une hétérogénéité importante dans les caractéristiques de l'essai, les populations de patients et les critères évalués dans les essais inclus dans le réseau. Puisque la population d'intérêt de la CTI est la population atteinte d'asthme inflammatoire de type 2, une hypothèse a été

émise selon laquelle l'efficacité de l'omalizumab (un inhibiteur des IgE) serait maintenue chez cette population. Bien qu'il y ait un chevauchement clinique entre l'asthme grave allergique et éosinophilique selon les cliniciens experts, l'ampleur de la concordance de la population et son effet sur les estimations indirectes n'ont pas pu être déterminés, puisque les essais sur l'omalizumab ne sont pas conçus pour inclure une population atteinte d'asthme éosinophilique. De plus, on ne sait pas si le lien du placebo pour la CTI est suffisamment étroit pour faire des comparaisons, puisque les données de l'essai VOYAGE laissent croire à une réponse robuste du placebo pour plusieurs critères évalués dans l'essai. En référence à l'analyse par sous-groupes, l'appariement de groupes de patients particuliers recevant le dupilumab à des groupes des essais sur l'omalizumab entraîne des réductions importantes de la taille de l'échantillon. Le nombre limité d'essais, ainsi que le peu de données disponibles, restreignent la possibilité d'effectuer une méta-régression et de tenir compte des différences entre les essais. Il n'y a pas de comparaisons directes entre les traitements; par conséquent, il n'a pas été possible d'évaluer la cohérence. En résumé, en raison de diverses limites méthodologiques, aucune conclusion ferme ne peut être tirée au sujet de l'efficacité clinique comparative du dupilumab par rapport à l'omalizumab dans le traitement de l'asthme modéré ou grave non maîtrisé chez les enfants de 6 à 11 ans.

Autres données pertinentes

Description de l'étude

L'étude EXCURSION est une étude de prolongation à long terme, non comparative et menée en mode ouvert qui admet les enfants ayant terminé l'essai VOYAGE. Le principal objectif de l'étude EXCURSION est d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité à long terme du dupilumab. Tous les enfants ont reçu un traitement par le dupilumab en mode ouvert durant la période de 52 semaines. Un total de 365 enfants sont admis à l'étude EXCURSION, desquels 240 recevaient le dupilumab dans l'essai parent (groupe dupilumab-dupilumab) et 125 recevaient le placebo (groupe placebo-dupilumab). Tous les enfants admis à l'étude EXCURSION reçoivent un traitement de fond (CSI avec ou sans deuxième médicament de prévention) ainsi qu'un médicament de secours, au besoin. À la date de fin de la collecte de données du 17 janvier 2022, la durée médiane de l'étude était de 449 jours (fourchette de 33 à 563 jours) pour le groupe du dupilumab-dupilumab et de 450 jours (fourchette de 67 à 590 jours) pour le groupe du placebo-dupilumab.

Efficacité

Exacerbations graves d'asthme

En date du 17 janvier 2022, 9,1 % et 9,4 % des enfants atteints d'asthme inflammatoire de type 2 du groupe du dupilumab-dupilumab et du groupe du placebo-dupilumab, respectivement, avaient présenté un événement d'exacerbation grave. Lorsqu'on regarde les enfants ayant un taux d'éosinophiles d'au moins 300 cellules/ μ l au départ dans l'essai parent, respectivement [] du groupe du dupilumab-dupilumab et du groupe du placebo-dupilumab ont présenté un événement. La fréquence annualisée non ajustée des exacerbations graves est respectivement de 0,118 et de 0,124 dans les groupes du dupilumab-dupilumab et du placebo-dupilumab (dans la population atteinte d'asthme inflammatoire de type 2). De même, dans le sous-groupe ayant un taux d'éosinophiles de départ de plus de 300 cellules/ μ l, la fréquence annualisée non ajustée des événements d'exacerbations graves est de 0,120 dans le groupe du dupilumab-dupilumab et de 0,119 dans le groupe du placebo-dupilumab.

Fonction pulmonaire

À la semaine 52, la variation moyenne (ÉT) du pourcentage prévu du VEMS avant la prise d'un bronchodilatateur depuis le début de l'étude est respectivement de [REDACTED] dans les groupes du dupilumab-dupilumab et du placebo-dupilumab dans la population atteinte d'asthme inflammatoire de type 2, et de [REDACTED] dans ces deux mêmes groupes dans la population ayant un taux d'éosinophiles d'au moins 300 cellules/ μ l.

Effets néfastes (innocuité)

Parmi les enfants admis à l'étude EXCURSION provenant de l'essai VOYAGE, 61,3 % du groupe du dupilumab-dupilumab et 68,0 % du groupe du placebo-dupilumab déclarent au moins 1 EI à la date de fin de la collecte de données du 17 janvier 2022. On observe des EI chez 2,5 % des enfants du groupe du dupilumab-dupilumab et chez 0,8 % des enfants du groupe du placebo-dupilumab. Aucun décès n'est rapporté durant la période de l'étude. Trois cas (1,3 %) d'EI menant à l'abandon du traitement sont déclarés dans le groupe du dupilumab-dupilumab [REDACTED] et aucun cas dans le groupe du placebo-dupilumab.

En ce qui concerne les effets néfastes notables, [REDACTED] cas d'hypersensibilité sont observés dans les groupes du dupilumab-dupilumab et du placebo-dupilumab, respectivement, et [REDACTED] cas de réaction anaphylactique sont observés dans le groupe du dupilumab-dupilumab et [REDACTED] cas dans le groupe du placebo-dupilumab. Les autres effets néfastes notables d'intérêt observés dans l'étude de prolongation à long terme sont les suivants : [REDACTED] la conjonctivite (4,2 % contre 4,8 %), [REDACTED] et les infections parasitaires (1,7 % contre 1,6 %).

Évaluation critique

L'étude EXCURSION fournit des données additionnelles sur l'efficacité et l'innocuité à long terme du dupilumab par rapport au placebo. La validité des résultats observés est limitée en raison de la méthodologie ouverte et non comparative de l'essai. Il n'y a pas de test d'hypothèse statistique inclus dans la méthodologie. De plus, comme l'étude EXCURSION est d'une durée de un an, les EI rares ne sont peut-être pas représentés à la date de fin de la collecte des données. Puisque les enfants admis à l'étude de prolongation à long terme proviennent de l'essai parent VOYAGE et que les critères d'admissibilité demeurent les mêmes, il est raisonnable de s'attendre à ce que les mêmes limites de généralisabilité s'appliquent à l'étude EXCURSION.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

| Aspect | Description |
|------------------------------|--|
| Type d'évaluation économique | Analyse cout-utilité Modèle de Markov |
| Population cible | Les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints d'asthme grave de type 2 ou éosinophilique, caractérisé par des symptômes non maîtrisés malgré un traitement optimal, un taux d'éosinophiles d'au moins 150 cellules/ μ l ou d'une FeNO d'au moins 20 ppb ou d'asthme allergique, et d'asthme non maîtrisé avec au moins une exacerbation grave au cours des 12 derniers mois. |

| Aspect | Description |
|-----------------------------|--|
| Traitements | Dupilumab combiné à un traitement de fond |
| Schéma posologique | La posologie recommandée du dupilumab est de 200 mg toutes les 2 semaines ou de 300 mg toutes les 4 semaines pour les enfants pesant au moins 30 kg mais moins de 60 kg, et de 200 mg toutes les 2 semaines pour les enfants pesant 60 kg ou plus. |
| Prix indiqué | Dupilumab à 200 mg ou 300 mg : 978,70 \$ la seringue préremplie |
| Cout du traitement | Le cout annuel pour les personnes recevant le dupilumab à 200 mg toutes les 2 semaines est de 25 446 \$, alors que pour les personnes recevant le dupilumab à 300 mg toutes les 4 semaines, il est de 12 723 \$. Le cout annuel du traitement de fond calculé par le promoteur est de 529 \$ par personne. |
| Comparateurs | Le traitement de fond seul (CSI, CSI/BALA, BALA, ARLT, AMLA, théophylline, BACA) |
| Perspective | Payeur public de soins de santé au Canada |
| Critères d'évaluation | AVAQ, années de vie, nombre d'exacerbations |
| Horizon temporel | Vie entière (jusqu'à l'âge de 100 ans) |
| Principale source de donnée | Essais VOYAGE et EXCURSION |
| Principales limites | <p>Le modèle économique à 5 sous-états du promoteur n'a pas de validité apparente. La maîtrise de l'asthme, définie au moyen de l'ACQ-5, est dichotomisée avec un seuil de 1,5 utilisé pour classer la maladie comme étant maîtrisée ou non maîtrisée. La dichotomisation signifie que l'on considère qu'un patient dont le score à l'ACQ-5 s'améliore d'aussi peu que de 0,01 (c.-à-d. de 1,50 à 1,49) présente un asthme maîtrisé et recevrait la valeur d'utilité pour l'état de santé maîtrisé (0,922) plutôt que pour l'état de santé non maîtrisé (0,819).</p> <p>Le nombre d'hospitalisations prévu par le modèle du promoteur n'est pas cohérent avec les données probantes issues des essais cliniques. Les modèles des sous-états 4 et 5 surestiment le nombre d'hospitalisations durant la période de l'essai. Aucune donnée probante ne laisse croire que le dupilumab réduit les hospitalisations selon les données de l'essai VOYAGE.</p> <p>L'hypothèse du promoteur selon laquelle la mortalité accrue associée à une exacerbation grave d'asthme, dans le modèle, sous-entend un bénéfice significatif sur le plan de la survie du traitement par le dupilumab n'a pas été révélée par des essais cliniques.</p> <p>La structure du modèle ne reflète pas adéquatement le traitement de l'asthme en pratique clinique. Le promoteur suppose que la réponse au traitement serait évaluée après 52 semaines, la réponse étant définie par une réduction du risque d'exacerbations, et on suppose que les personnes ne répondant pas au traitement arrêteraient le dupilumab et recevraient le traitement de fond seul. Dans la pratique, la réponse initiale au traitement serait évaluée plus rapidement (soit après de 4 à 6 semaines) d'après les lignes directrices relatives à l'asthme du Consensus canadien ou de la GINA (<i>Global Initiative for Asthma</i>). Selon les cliniciens experts, la réponse au traitement n'est habituellement pas évaluée en fonction du risque d'exacerbations, puisque les exacerbations sont un résultat clinique distinct qui peut être rare et influencé par des facteurs autres que la maîtrise de l'asthme.</p> <p>Les couts liés à l'utilisation des ressources sont surestimés pour les exacerbations modérées et graves, ce qui mène à une surestimation des économies de couts liées au dupilumab, qui n'ont pas de validité apparente. Le rapport cout/efficacité est donc faussé à l'avantage du dupilumab.</p> <p>Le modèle du promoteur emploie des pratiques de modélisation de faible valeur, est trop complexe, et manque de transparence, ce qui empêche l'ACMTS de valider pleinement le modèle et ses conclusions. L'ACMTS a aussi décelé des erreurs dans le code du modèle. L'efficacité clinique comparative du dupilumab par rapport à d'autres médicaments biologiques dans le traitement de l'asthme grave est hautement incertaine. Il n'existe aucune donnée directe permettant de comparer le dupilumab à d'autres médicaments biologiques, et les résultats des CTI présentées par le promoteur sont entachés d'une forte incertitude.</p> |

| Aspect | Description |
|--|---|
| | <p>Il existe peu de données probantes sur la durée de l'effet du traitement. Le promoteur présume que les effets cliniques du dupilumab sur les exacerbations de l'asthme observées dans les essais d'une durée de 52 semaines se maintiendraient jusqu'à 91 ans.</p> <p>L'efficacité clinique comparative du dupilumab par rapport aux autres traitements biologiques contre l'asthme grave dans ce groupe d'âge est hautement incertaine en raison du manque de données probantes directes comparant le dupilumab aux autres médicaments biologiques, et de l'incertitude substantielle dans les résultats des comparaisons de traitements indirectes du promoteur. Actuellement, bien que d'autres médicaments biologiques soient indiqués pour ce groupe d'âge, aucun d'entre eux n'est remboursé par les régimes d'assurance médicaments publics pour ce groupe d'âge.</p> |
| <p>Résultats de la réanalyse de l'ACMTS</p> | <p>Dans la réanalyse de l'ACMTS, l'avantage lié aux hospitalisations pour le dupilumab dans la cohorte d'enfants est retiré et les données sur les hospitalisations de QUEST sont appliquées pour la cohorte d'adultes; le risque de mortalité associée à une exacerbation grave est retiré; l'évaluation de la réponse à 52 semaines est retirée; et les coûts d'utilisation des ressources sont ajustés pour les exacerbations modérées et graves. La révision de l'avantage lié aux hospitalisations réduit le nombre d'AVAQ gagnées et les changements aux coûts d'utilisation des ressources réduisent les coûts totaux du traitement et les coûts différentiels du dupilumab. Il a été impossible pour l'ACMTS de pallier certaines limites, notamment le manque de données cliniques comparatives directes avec d'autres médicaments biologiques et l'incertitude quant à l'efficacité clinique à long terme.</p> <p>D'après les nouvelles analyses de l'ACMTS, le dupilumab combiné au traitement de fond demeure plus dispendieux et plus efficace que le traitement de fond seul : RCED = 2 999 591 \$ l'AVAQ (coûts différentiels = 209 655 \$; gain d'AVAQ = 0,07). Une réduction du prix de 98 % est nécessaire pour que le dupilumab soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ.</p> <p>La réanalyse de l'ACMTS n'a pas permis de déterminer le rapport coût/efficacité du dupilumab par rapport à celui des autres médicaments biologiques.</p> |

ACQ = *Asthma Control Questionnaire 5*; AV= année de vie; AMLA = antagoniste muscarinique à longue durée d'action; ARLT = antagoniste des récepteurs des leucotriènes; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; BACA = bêta-agoniste à courte durée d'action; BALA = bêta-agoniste à longue durée d'action; CSI = corticostéroïde en inhalation; CSI/BALA = corticostéroïde inhalé et bêta agoniste à longue durée d'action; GINA = Global Initiative for Asthma; RCED = rapport coût/efficacité différentiel

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé d'importantes limites dans l'analyse du promoteur : l'estimation du promoteur de la proportion de cas atteints d'asthme modéré ou grave pourrait être surestimée; le promoteur ne sépare pas l'incidence et la prévalence de l'asthme, bien que les données probantes donnent à penser que la prévalence sous forme de pourcentage de la population pourrait augmenter au fil du temps; les parts de marché du dupilumab sont probablement sous-estimées étant donné le manque de traitements biologiques actuellement disponibles pour la population pédiatrique; et le calcul du promoteur de la population cible utilise plusieurs sources de données qui ne sont pas nécessairement applicables à la population canadienne atteinte d'asthme.

En raison du degré élevé d'incertitude et de l'incapacité à changer la structure du modèle, l'ACMTS n'a pas fait de nouvelle analyse d'impact budgétaire. Cependant, l'ACMTS a effectué plusieurs analyses de cas pour examiner les effets d'une dérive d'indication éventuelle et a augmenté les parts de marché en raison de l'usage prévu. Les estimations de ces analyses de cas varient de 70 155 402 \$ à 84 185 405 \$ d'après les prix courants accessibles au public.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, MM. Dan Dunskey, Bob Gagné et Morris Joseph, et M^{me} Heather Neville.

Date de la réunion : Le 24 novembre 2022

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.