

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Tézépélumab (Tezspire)

Indication : Comme traitement d'entretien d'appoint de l'asthme grave chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans ou plus.

Promoteur : AstraZeneca 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, par-là, 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 un 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. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. 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 à des fins non commerciales est autorisée 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 Tezspire?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Tezspire dans le traitement de l'asthme grave, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Tezspire ne doit être remboursé que dans le traitement de l'asthme grave qui n'est pas maîtrisé par des doses élevées de corticostéroïdes en inhalation et au moins un autre médicament, chez le patient de 12 ans ou plus qui, au cours de la dernière année, a connu deux exacerbations (crises d'asthme) ou plus ayant entraîné une hospitalisation ou nécessité le traitement par des corticostéroïdes à action générale pendant au moins trois jours.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Tezspire doit être prescrit par un allergologue ou un pneumologue possédant une expérience de la prise en charge de l'asthme grave, et si son coût 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 tirées d'un essai clinique montrent que Tezspire administré en appoint au traitement de référence réduit la fréquence des crises d'asthme par rapport à un placebo chez des patients atteints d'asthme modéré ou grave traité par un CSI à dose moyenne ou élevée et qui, au cours de la dernière année, avaient connu deux exacerbations (crises d'asthme) ou plus.
- En plus de réduire la fréquence des exacerbations, Tezspire comble d'autres besoins d'importance pour les patients asthmatiques, tels que la maîtrise des symptômes, l'amélioration de la fonction respiratoire et de la qualité de vie.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Tezspire ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction de prix est donc nécessaire.
- En raison des limites de l'analyse d'impact budgétaire présentée, l'ACMTS ne peut fournir d'estimation fiable des coûts supplémentaires pour les régimes d'assurance médicaments.

Autres renseignements

Qu'est-ce que l'asthme?

L'asthme est une affection respiratoire chronique caractérisée par des difficultés à respirer, qui peut mener à des consultations médicales plus fréquentes, à des visites dans un service d'urgences pour y recevoir des soins ou à des hospitalisations. Dans de rares cas, l'asthme peut être mortel. Au Canada, il s'agit d'une affection relativement courante qui touche, selon les estimations, plus de 2,4 millions de personnes de 12 ans et plus.

Besoins non comblés dans le traitement de l'asthme

Chez certains patients, l'asthme s'avère difficile à maîtriser, même lorsqu'il est pris en charge au moyen de doses optimales d'autres médicaments utilisés dans le traitement de la maladie. Il entraîne alors des exacerbations fréquentes (deux ou plus par année) nécessitant des consultations de toute urgence chez un médecin ou des hospitalisations.

Combien coûte Tezspire?

On s'attend à ce que le traitement par Tezspire coûte environ 25 200 \$ par patient par année.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du tézépélumab comme traitement d'entretien d'appoint de l'asthme grave chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus, sous réserve des conditions indiquées dans le tableau 1.

Justification

Les données probantes issues d'un essai clinique randomisé (ECR) de phase III, à double insu, l'essai NAVIGATOR (N = 1 061), montrent que le tézépélumab est associé à une réduction des exacerbations de l'asthme, comparativement à un placebo, chez des patients déjà traités par des corticostéroïdes en inhalation (CSI) à une dose moyenne ou élevée et qui, au cours de la dernière année, ont connu au moins deux exacerbations. Dans l'essai NAVIGATOR, le taux annualisé d'exacerbations de l'asthme durant les 52 semaines de l'étude est de 0,93 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,80 à 1,07) avec le tézépélumab et de 2,10 (IC à 95 % de 1,84 à 2,39) avec le placebo, soit un rapport de taux de 0,44 (IC à 95 % de 0,37 à 0,53; $p < 0,001$). Le tézépélumab améliore également la fonction respiratoire, la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et les symptômes de la maladie. Les résultats de l'essai NAVIGATOR sont étayés par des résultats similaires obtenus dans le cadre d'un ECR de phase II comparatif contre placebo et à double insu (PATHWAY; N = 550). Le tézépélumab pourrait également avoir des effets bénéfiques sur les exacerbations et les symptômes pendant 2 ans, tout en étant associé à des effets acceptables sur le plan de l'innocuité et de la tolérabilité, d'après les résultats d'une étude de prolongation à long terme (DESTINATION; N = 951).

Les patients s'attendent à ce que les nouveaux traitements contre l'asthme grave améliorent la fonction respiratoire, maîtrisent les symptômes, réduisent les exacerbations, améliorent la qualité de vie, aient moins d'effets secondaires, réduisent la dépendance aux corticostéroïdes par voie orale (CSO) et diminuent le nombre de médicaments nécessaires pour maintenir la maîtrise asthmatique. Selon le CCEM, le tézépélumab répond à certains de ces besoins, tels que la maîtrise des symptômes, la réduction des exacerbations ainsi que l'amélioration de la fonction respiratoire et de la QVLS.

Si l'on se fie au prix du tézépélumab fourni par le promoteur et aux prix courants accessibles au public pour le coût de tous les autres médicaments, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) du traitement par le tézépélumab est de 1 334 178 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) par rapport au traitement de référence (à savoir un CSI à dose élevée en combinaison avec un bêta₂-agoniste à longue durée d'action [BALA], et des CSO chez les patients qui en dépendent). À ce RCED, le tézépélumab n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ chez la population visée par l'indication approuvée par Santé Canada. Une réduction du prix est donc requise.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. Le traitement par le tézépélumab ne doit être amorcé que chez les patients de 12 ans et plus atteints d'asthme grave qui remplissent tous les critères suivants :</p> <p>1.1. asthme mal maîtrisé par un CSI à dose élevée, qui s'entend d'une dose égale ou supérieure à 500 µg de propionate de fluticasone par jour ou l'équivalent, et un ou plusieurs antiasthmatiques (p. ex., BALA);</p> <p>1.2. au moins deux épisodes d'exacerbation de l'asthme d'importance clinique dans les 12 derniers mois.</p>	<p>L'essai NAVIGATOR a admis des patients traités par un CSI à dose moyenne ou élevée. Cependant, les lignes directrices de pratique clinique recommandent d'optimiser le traitement par CSI avant de l'intensifier en passant à un médicament biologique. Les essais NAVIGATOR et PATHWAY ont recruté des patients qui avaient connu au moins deux exacerbations de l'asthme au cours de la dernière année.</p>	<p>L'exacerbation d'importance clinique s'entend de l'aggravation de l'asthme qui nécessite l'administration d'un corticostéroïde à action générale pendant au moins trois jours ou l'hospitalisation.</p>
<p>2. La maîtrise symptomatique de l'asthme est évaluée selon un questionnaire validé avant l'amorce du traitement.</p>	<p>Une évaluation initiale de la maîtrise symptomatique de l'asthme est nécessaire pour évaluer objectivement la réponse au traitement (voir les conditions de renouvellement).</p>	—
Renouvellement		
<p>3. Les effets du traitement sont évalués tous les 12 mois à l'aide du même questionnaire sur la maîtrise symptomatique de l'asthme que celui utilisé au début du traitement.</p>	<p>Il s'agit de donner un délai suffisant aux cliniciens pour évaluer la réponse thérapeutique des patients.</p>	<p>À titre d'exemple de questionnaire validé sur la maîtrise de l'asthme, mentionnons l'ACQ ou l'ACT. Le même questionnaire que celui utilisé à l'amorce du traitement est utilisé à chaque évaluation de la maîtrise de l'asthme aux fins de renouvellement du remboursement.</p>
<p>4. Le remboursement du traitement par le tézépélumab cesse dans l'une ou l'autre des éventualités suivantes :</p> <p>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;</p> <p>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;</p>	<p>Les patients et le clinicien expert considèrent que la maîtrise symptomatique de l'asthme et la réduction de la fréquence des exacerbations sont des résultats importants. Dans l'essai NAVIGATOR, le tézépélumab a réduit le taux annualisé d'exacerbations de l'asthme par rapport au placebo. Les patients et les cliniciens ont déterminé que la réduction de l'usage de CSO requis pour maîtriser l'asthme est un résultat d'importance clinique.</p>	<p>Le traitement d'entretien par un CSO s'entend d'un corticostéroïde oral à une dose supérieure à l'équivalent de 5 mg par jour de prednisone.</p>

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<p>4.3. le nombre d'exacerbations d'importance clinique s'est accru dans les 12 derniers mois;</p> <p>4.4. 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;</p> <p>4.5. 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>		
Prescription		
5. Le traitement par le tézépélumab doit être amorcé par un allergologue ou un pneumologue possédant une expérience de la prise en charge de l'asthme grave.	Cette condition vise à garantir que le traitement n'est prescrit qu'aux patients chez qui il est approprié.	—
6. Le tézépélumab ne doit pas être utilisé en combinaison avec d'autres médicaments biologiques.	Aucune donnée probante n'appuie l'utilisation de médicaments biologiques en combinaison dans le traitement de l'asthme.	—
Prix		
7. Une baisse de prix.	<p>Le RCED du tézépélumab est de 1 334 178 \$ l'AVAQ gagnée, comparativement aux soins usuels.</p> <p>Une réduction de prix de 95 % est nécessaire pour que le tézépélumab ait un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée par rapport aux soins usuels.</p> <p>Le rapport cout/efficacité du tézépélumab par rapport à d'autres médicaments biologiques est incertain parce qu'il n'existe pas de données comparatives directes et que les comparaisons indirectes ont une portée limitée. Pour être rentable, le tézépélumab ne doit pas coûter plus cher que le médicament biologique le moins cher remboursé par les régimes d'assurance médicaments publics.</p>	—

ACQ = *Asthma Control Questionnaire*; ACT = *Asthma Control Test*; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; BALA = bêta₂ agoniste à longue durée d'action; CSI = corticostéroïde en inhalation; CSO = corticostéroïde par voie orale; RCED = rapport cout/efficacité différentiel

Points de discussion

- Aucun ECR menant une comparaison directe entre le tézépélumab et d'autres médicaments biologiques n'a été mené. Le CCEM note que d'autres médicaments biologiques ne sont utilisés que dans le traitement de l'asthme de type 2 ou de l'asthme éosinophilique, alors que le tézépélumab n'est pas indiqué dans le traitement d'un phénotype d'asthme en particulier. Le promoteur a présenté deux comparaisons de traitement indirectes (CTI) et trois autres CTI ont été recensées à partir de la documentation. Les données probantes indirectes semblent indiquer que le tézépélumab a une efficacité et des effets néfastes semblables à ceux des autres médicaments biologiques utilisés dans le traitement de l'asthme. Cependant, en raison des limites d'ordre méthodologique des études et de leur degré d'hétérogénéité, les données probantes indirectes comparant le tézépélumab à d'autres médicaments biologiques sont incertaines. Le CCEM n'a pu tirer de conclusions fermes quant à l'efficacité et à l'innocuité comparatives du tézépélumab par rapport à d'autres médicaments biologiques.
- Les patients et les cliniciens soulignent la nécessité de disposer d'options de traitement qui réduiraient le besoin de recourir à un CSO pour pouvoir maîtriser l'asthme. Bien que les résultats de l'essai SOURCE (N = 150), un ECR de phase III à double insu comparant le tézépélumab à un placebo chez des patients asthmatiques dépendants d'un CSO, ne montrent pas de supériorité du tézépélumab par rapport au placebo en ce qui concerne le critère d'évaluation principal, soit le pourcentage de réduction de la dose de CSO qui permet de conserver la maîtrise de l'asthme, le clinicien expert précisant que la réponse au placebo était élevée. Le CCEM fait également remarquer que seuls 23 % des patients dans le groupe du tézépélumab et 26 % dans celui du placebo recevaient au départ une dose quotidienne de CSO supérieure à 10 mg, ce qui pourrait avoir faussé les résultats de l'étude. Le clinicien expert ajoute que les patients qui dépendent de l'usage de CSO sont les plus difficiles à traiter, et que l'usage d'un CSO en traitement d'entretien peut avoir d'importants effets négatifs sur la santé, compte tenu des graves effets néfastes associés à cette classe de médicaments. Dans les commentaires transmis à l'ACMTS, les patients asthmatiques mentionnent également que les effets secondaires des CSO constituent l'une de leurs préoccupations majeures.
- Le CCEM aborde l'importance d'évaluer l'adhésion pour s'assurer que le tézépélumab est prescrit aux patients atteints d'asthme grave chez qui il est approprié. La Global Initiative for Asthma (GINA) recommande d'envisager les traitements biologiques lorsque l'asthme n'est pas maîtrisé par un CSI à dose élevée pris quotidiennement, en combinaison avec un BALA. Selon le Comité, l'évaluation initiale de l'adhésion du patient au traitement par un CSI à dose élevée et des antiasthmatiques (p. ex., BALA) est importante pour déterminer si un médicament biologique est nécessaire.

Contexte

L'asthme est une affection respiratoire chronique caractérisée par une obstruction réversible des voies respiratoires, une inflammation, un remodelage et une hyperréactivité bronchiques, et la production de mucus. Les symptômes de l'asthme comprennent 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. D'après le clinicien expert consulté par l'ACMTS dans le cadre du présent examen, les éosinophiles joueraient un rôle majeur dans les processus inflammatoires qui caractérisent la maladie. On estime que 2,4 millions de Canadiens âgés de 12 ans et plus, soit 12 % des enfants et 8 % des adultes, font de l'asthme.

L'asthme léger est pris en charge par des médicaments de secours comme les bêta₂-agonistes à courte durée d'action (BACA) ou les bêta₂-agonistes à action rapide comme le formotérol, en combinaison avec des antiasthmatiques comme les CSI administrés à la demande. Une autre option consiste en l'administration régulière d'un CSI à faible dose tous les jours. Si cette option ne permet pas d'obtenir une bonne maîtrise de l'asthme, on intensifie généralement le traitement en y ajoutant un bronchodilatateur à longue durée d'action, le plus souvent un BALA. Les CSO sont utilisés pendant des cycles de courte durée pour soulager les exacerbations aiguës, bien que leur usage en continu puisse s'avérer nécessaire dans certains cas lorsque l'asthme est suffisamment grave, d'après le clinicien expert consulté par l'ACMTS. La démarche de prise en charge de l'asthme a évolué, selon que l'asthme est associé ou non à une inflammation de type 2. L'inflammation de type 2 est en partie causée par des cytokines comme l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13, ce qui explique pourquoi ce phénotype peut être plus sensible aux médicaments biologiques qui ciblent ces cytokines. Les anticorps monoclonaux sont les derniers traitements de l'asthme arrivés sur le marché, à commencer par l'omalizumab (un inhibiteur des IgE) et, plus récemment, le mépolizumab, le reslizumab et le benralizumab (des inhibiteurs de l'IL-5), le dupilumab (un inhibiteur de l'IL-4 et de l'IL-13), et à présent, le tézépélumab (un inhibiteur de la lymphopoïétine stromale thymique [TSLP]). Selon le clinicien expert, aucun des anticorps monoclonaux n'est destiné à un usage en première intention, mais plutôt au traitement de l'asthme mal maîtrisé par un CSI à dose élevée en combinaison avec un BALA.

Le tézépélumab est indiqué dans le traitement d'entretien d'appoint de l'asthme grave chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus. Il s'agit d'un inhibiteur de la TSLP, offert sous forme d'injection sous-cutanée, et administré selon une posologie de 210 mg toutes les 4 semaines, comme le recommande la monographie.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- l'examen de trois essais cliniques et d'une étude de prolongation à long terme menés chez des patients de 12 ans et plus atteints d'asthme grave;
- 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 commentaires d'un spécialiste clinicien possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de l'asthme;
- les commentaires d'un groupe de cliniciens de l'AllerGen Clinical Investigator Collaborative;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

Des patients d'Asthme Canada et de la Fondation pour la santé pulmonaire (anciennement connue sous le nom d'Association pulmonaire de l'Ontario) ont transmis des commentaires aux fins du présent examen. D'après ces patients, vivre avec l'asthme a des répercussions négatives sur le bien-être psychologique et social, conduisant à une mauvaise qualité de vie. L'asthme influe aussi sur la capacité à accomplir les activités de la vie quotidienne, à suivre des études ou à travailler, à participer à des activités physiques ou de plein air, et à avoir des interactions sociales. Les patients signalent également la perte de productivité à l'école ou au travail, se traduisant par une baisse du rendement ou de la qualité du travail, qu'il s'agisse d'un emploi ou d'études. Les parents et les aidants se disent préoccupés par l'accès à des soins médicaux adéquats et indispensables pour traiter les complications d'exacerbations graves comme la perte de connaissance ou l'hypoxie, ainsi qu'à des soins d'urgence pour rétablir la fonction respiratoire. Les patients, les parents ou les aidants soulignent le besoin à combler en matière de traitements de l'asthme grave. Selon un répondant sur quatre, les traitements existants ne permettent pas de maîtriser adéquatement les symptômes. 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. Les patients indiquent, qu'après l'échec d'autres options, l'usage d'un CSO en traitement d'entretien permet, dans une certaine mesure, de maîtriser l'inflammation, mais au prix d'effets secondaires notables. Les effets secondaires associés à ces traitements sont une source majeure de détresse. En ce qui concerne les traitements existants ou à venir, les patients et les aidants donnent la priorité aux médicaments pouvant permettre de maîtriser les symptômes quotidiens et les exacerbations, qui sont accessibles à un coût moindre ou remboursés, et qui présentent moins d'effets secondaires. Parmi les autres résultats clés mis en avant par les patients figurent l'amélioration de la qualité de vie, la diminution du nombre de médicaments requis pour maintenir la maîtrise asthmatique et les traitements ayant des effets secondaires minimaux.

Observations de cliniciens

Clinicien expert consulté par l'ACMTS

Selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS, les interventions non biologiques existantes ne permettent pas d'obtenir une maîtrise adéquate dans un cas d'asthme de type 2 sur deux, et même lorsque diverses mesures, comme une meilleure adhésion thérapeutique, peuvent l'améliorer, celle-ci demeure insuffisante dans environ 5 % des cas, quelle que soit l'intervention. Chez les patients atteints d'asthme non de type 2, qui représentent une minorité, les médicaments biologiques actuels sont peu susceptibles d'apporter des bienfaits.

Le tézépélumab permet de traiter aussi bien l'asthme de type 2 que l'asthme non de type 2, et il n'existe pas d'autre médicament biologique qui permet de réduire la fréquence des exacerbations liées à l'asthme non de type 2. Le tézépélumab peut être utilisé en première intention chez les patients atteints d'asthme de type 2 ou chez ceux qui n'obtiennent pas d'amélioration avec d'autres médicaments biologiques, car l'inflammation des voies respiratoires associée à l'asthme de type 2 peut être causée par des facteurs autres que ceux ciblés par les médicaments biologiques actuels.

La définition de l'asthme grave peut varier, et il n'existe pas de consensus clair sur l'indication d'utilisation des médicaments biologiques dans le traitement de l'asthme grave ni de données probantes à l'appui de leur efficacité chez les patients qui sont dépendants d'un CSO. Les patients qui dépendent d'un CSO ne représentent probablement qu'une proportion relativement faible des patients atteints d'asthme au Canada.

Les résultats pertinents pour évaluer la réponse au traitement sont notamment l'amélioration de la QVLS, la diminution de la fréquence des exacerbations et l'amélioration de la maîtrise de l'asthme, ce qui comprend l'amélioration ou la stabilisation du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), la perte de la réversibilité de l'obstruction bronchique après bronchodilatation et le soulagement des symptômes. Même lorsque les critères d'amorce du traitement sont remplis, il est difficile d'établir des règles claires en ce qui concerne l'arrêt du traitement, car la maîtrise asthmatique peut varier en fonction notamment de facteurs environnementaux. Seuls un pneumologue ou un allergologue possédant de l'expérience dans l'utilisation des médicaments biologiques devraient amorcer un traitement par le tézépélumab, un généraliste pouvant ensuite prendre la relève en ce qui concerne le suivi.

Groupes de cliniciens

Six cliniciens d'AllerGen Clinical Investigator Collaborative (CIC) ont transmis des commentaires dans le cadre du présent examen. Ils reconnaissent qu'il existe des traitements efficaces contre l'asthme éosinophilique grave lorsqu'il est associé à une inflammation de type 2, mais pas lorsqu'il ne l'est pas. Ils ajoutent qu'il conviendrait de réserver le tézépélumab au traitement de l'asthme grave, sans égard à la numération des éosinophiles, et de ne l'arrêter qu'en cas d'effets secondaires ou de persistance d'exacerbations graves pendant le traitement. Selon eux, la réduction du risque d'exacerbations graves demeure le résultat le plus important à cibler dans le traitement de l'asthme grave.

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 enjeux potentiels de mise en œuvre soulevés par les régimes d'assurance médicaments.

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

Questions de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments	Réponse des cliniciens experts
Comparateurs pertinents	
Les essais examinés utilisent un placebo comme comparateur, alors que d'autres médicaments biologiques indiqués dans le traitement de l'asthme grave peuvent s'avérer pertinents.	Les délibérations du CCEM s'appuieront sur les commentaires des régimes d'assurance médicaments.
Parmi les autres médicaments biologiques indiqués dans le traitement de l'asthme grave, mentionnons l'omalizumab, le mépolizumab, le reslizumab, le benralizumab et le dupilumab. Les indications de Santé Canada pour ces médicaments ciblent généralement des phénotypes particuliers — allergique (omalizumab) et éosinophilique (mépolizumab, reslizumab, benralizumab). L'indication visant le dupilumab est plus large et inclut l'asthme grave de type 2, de phénotype éosinophilique ou dépendant de l'usage de CSO.	Les délibérations du CCEM s'appuieront sur les commentaires des régimes d'assurance médicaments.

Questions de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments	Réponse des cliniciens experts
<p>L'omalizumab est remboursé en Alberta et en Ontario dans le traitement de l'asthme allergique réfractaire au traitement de référence optimisé et lorsqu'il y a des antécédents d'exacerbations.</p> <p>Le mépolizumab et le benralizumab sont remboursés par la plupart des régimes d'assurance médicaments publics dans le traitement de l'asthme éosinophilique réfractaire au traitement de référence optimisé et lorsqu'il y a des antécédents d'exacerbations ou une dépendance aux CSO.</p> <p>Au moment où les régimes d'assurance médicaments transmettaient leurs commentaires aux fins du présent examen, le dupilumab faisait l'objet de négociations avec l'APP quant à son emploi dans le traitement de l'asthme grave de type 2 ou de phénotype éosinophilique ou de l'asthme dépendant des CSO. Ces négociations se sont conclues le 28 juin 2022 sans parvenir à un accord.</p> <p>À l'heure actuelle, le reslizumab n'est remboursé dans aucune province ni aucun territoire, les négociations avec l'APP n'ayant pas permis d'aboutir à un accord en 2019.</p>	
Amorce du traitement	
<p>Le promoteur positionne le tézépélumab comme le médicament biologique à privilégier en première intention chez tous les patients atteints d'asthme grave, notant ses effets bénéfiques sur le plan clinique, quel que soit le phénotype de l'asthme et les caractéristiques des biomarqueurs.</p> <p>Doit-on introduire des restrictions liées au diagnostic du phénotype de l'asthme ou aux biomarqueurs dans les critères d'amorce du traitement par le tézépélumab?</p>	<p>Le clinicien expert indique que la détermination du phénotype de l'asthme n'aura probablement pas d'importance, car le tézépélumab semble efficace sans égard au phénotype. Par ailleurs, le CCEM fait remarquer qu'il existe peu de données probantes à l'appui de restrictions liées au diagnostic du phénotype ou aux biomarqueurs.</p>
<p>Les critères d'amorce du traitement par le tézépélumab doivent-ils concorder avec ceux d'autres médicaments biologiques utilisés dans le traitement de l'asthme grave qui ont fait l'objet d'un examen par l'ACMTS?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un diagnostic d'asthme étayé. • Asthme mal maîtrisé par un CSI à dose élevée, qui s'entend d'une dose égale ou supérieure à 500 µg de propionate de fluticasone par jour ou l'équivalent, et un ou plusieurs antiasthmatiques (p. ex., BALA). • À tout le moins deux épisodes d'exacerbation de l'asthme d'importance clinique dans les 12 derniers mois. • La maîtrise symptomatique de l'asthme est évaluée à l'aide d'un questionnaire validé avant l'amorce du traitement. 	<p>Le clinicien expert estime qu'il serait souhaitable que l'amorce du traitement par le tézépélumab respecte chacun des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un diagnostic d'asthme étayé. • L'administration d'un CSI à dose élevée en combinaison avec un BALA ou un autre médicament. • Au moins deux exacerbations de l'asthme dans les 12 derniers mois, ce qui correspond aux critères d'inclusion des études retenues. • Un score supérieur à 1,5 au questionnaire ACQ, ce qui indique que l'asthme n'est pas maîtrisé. Selon le clinicien expert, il est difficile de déterminer s'il faut exclure une personne ayant connu deux exacerbations au cours de la dernière année, même si son score au questionnaire ACQ est inférieur à 1,5. Il en va de même lorsque le score est égal à 1 car cela peut signifier que des stéroïdes ont été administrés pendant une durée brève pour traiter une exacerbation récente.

Questions de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments	Réponse des cliniciens experts
Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement	
Les critères de renouvellement du traitement par le tézépélumab doivent-ils concorder avec ceux d'autres médicaments biologiques utilisés dans le traitement de l'asthme grave qui ont fait l'objet d'un examen par l'ACMTS (p. ex. mépolizumab, benralizumab, dupilumab)?	Selon le CCEM et le clinicien expert, les critères de renouvellement du traitement par le tézépélumab devraient refléter ceux utilisés pour d'autres médicaments biologiques.
Prescription	
Aucune donnée probante n'appuie l'utilisation du tézépélumab en combinaison avec d'autres médicaments biologiques dans le traitement de l'asthme grave, et leur utilisation en combinaison augmenterait considérablement les coûts.	Le CCEM et le clinicien expert indiquent qu'ils n'ont pas trouvé de données probantes étayant l'utilisation de médicaments biologiques en combinaison.
<p>Les critères de prescription du tézépélumab doivent-ils concorder avec ceux d'autres médicaments biologiques utilisés dans le traitement de l'asthme grave qui ont fait l'objet d'un examen par l'ACMTS (p. ex., mépolizumab, benralizumab, dupilumab)?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le patient est soigné par un médecin expérimenté dans le traitement de l'asthme. • Le médicament ne doit pas être administré en combinaison avec d'autres médicaments biologiques utilisés dans le traitement de l'asthme. 	Le CCEM et le clinicien expert indiquent que la prescription du tézépélumab et l'amorce du traitement devraient incomber à un pneumologue ou à un allergologue, le traitement d'entretien pouvant ensuite être supervisé par un généraliste. Ils ajoutent qu'aucune donnée probante n'appuie l'utilisation de médicaments biologiques en combinaison dans le traitement de l'asthme.
Aspects systémique et économique	
<p>Les négociations avec l'APP sur les prix du mépolizumab et du benralizumab sont achevées. Il se peut que le prix de l'omalizumab soit confidentiel dans certains territoires de compétence.</p> <p>Au moment où les régimes d'assurance médicaments transmettaient leurs commentaires au sujet de cet examen, le prix du dupilumab faisait l'objet de négociations par l'entremise de l'APP dans le cadre du traitement de l'asthme. Ces négociations se sont conclues sans parvenir à un accord le 28 juin 2022.</p>	Les délibérations du CCEM s'appuieront sur les commentaires des régimes d'assurance médicaments.

ACQ = *Asthma Control Questionnaire*; APP = Alliance pancanadienne pharmaceutique; BALA = bêta₂-agoniste à longue durée d'action; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; CSI = corticostéroïde en inhalation; CSO = corticostéroïde par voie orale

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

La revue systématique porte sur trois essais cliniques randomisés (ECR), multinationaux et à double insu, financés par le promoteur. L'essai NAVIGATOR a réparti au hasard 1 061 patients, selon un rapport de 1:1, dans deux groupes, l'un recevant le tézépélumab, et l'autre, un placebo, pendant une durée de 52 semaines. Les patients admis recevaient déjà un CSI à dose moyenne ou élevée et avaient connu deux exacerbations ou plus au cours de la dernière année. Cet essai évalue, en tant que critère principal, le taux annualisé d'exacerbations de l'asthme, et en tant qu'importants critères secondaires, le taux annualisé d'exacerbations de l'asthme chez les patients ayant un nombre initial d'éosinophiles inférieur à 300/μl, la

variation du VEMS avant bronchodilatation par rapport à la valeur initiale, ainsi que les scores aux questionnaires AQLQ[S]12+ (*Asthma Quality of Life Questionnaire Standardized for Ages 12 and Older*) et ACQ-6 (*Asthma Control Questionnaire-6*). L'essai SOURCE a réparti au hasard 150 patients atteints d'asthme dépendant d'un CSO, selon un rapport de 1:1, dans deux groupes, l'un recevant le tézépélumab et l'autre un placebo, pendant une durée de 48 semaines. Cet essai évalue, en tant que critère principal, le pourcentage de réduction de la dose de CSO permettant de conserver la maîtrise de l'asthme, et en tant qu'importants critères secondaires, le taux annualisé d'exacerbations de l'asthme, le temps écoulé avant la première exacerbation de l'asthme, le taux d'exacerbations de l'asthme associées à une visite dans un service d'urgences, à une visite de soins urgents ou à une hospitalisation, ainsi que le nombre de patients n'ayant pas connu d'exacerbation de l'asthme pendant 48 semaines. L'essai PATHWAY est un ECR de phase II à double insu qui a réparti au hasard 550 patients, selon un rapport de 1:1:1:1, dans trois groupes recevant chacun le tézépélumab à une dose différente (dont la dose recommandée dans l'ébauche de la monographie) et dans un groupe recevant un placebo, pendant une durée de 52 semaines. Ces patients recevaient déjà un CSI à dose moyenne ou élevée et avaient connu, au cours de la dernière année, au moins deux exacerbations de l'asthme (ou une exacerbation grave). Les résultats rapportés relativement à cet essai concernent uniquement le groupe de traitement par le tézépélumab à la dose recommandée dans l'ébauche de la monographie (c.-à-d. 210 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines) et non les autres groupes de traitement. Cet essai évalue, en tant que critère principal, le taux annualisé d'exacerbations de l'asthme, et en tant qu'importants critères secondaires, taux annualisé d'exacerbations de l'asthme dans certains sous-groupes, la variation du VEMS par rapport à la valeur initiale et le score au questionnaire ACQ-6.

Dans les trois essais, l'âge moyen des patients est compris entre 49 et 53,5 ans, et la plupart, de 59 % à 68 % selon l'essai, sont des femmes. Dans l'essai NAVIGATOR, 62 % des patients sont blancs et 28 %, asiatiques, tandis que 84 % des patients dans l'essai SOURCE et 91 % des patients dans l'essai PATHWAY sont blancs. Dans l'essai NAVIGATOR, 60 % des patients ont présenté deux exacerbations au cours des 12 mois précédents et 40 %, plus de deux, tandis que dans l'essai PATHWAY, 78 % en ont présenté une ou deux, et 22 %, trois ou plus. Dans l'essai SOURCE, selon l'analyse par protocole qui n'exigeait pas que les patients aient présenté plus d'une exacerbation au cours des 12 mois précédents, 43 % en avaient présenté une, 35 %, deux, et 23 %, plus de deux. Dans l'essai NAVIGATOR, 75 % des patients recevaient déjà une dose élevée de CSI et 25 %, une dose moyenne, tandis que dans l'essai SOURCE, tous les patients, sauf un, recevaient une dose élevée. Selon les analyses par protocole, la proportion de patients recevant un CSO au départ était de 100 % dans l'essai SOURCE, de 9 % dans l'essai NAVIGATOR et de 8 % dans l'essai PATHWAY.

Efficacité

Mortalité

Dans les trois essais, on rapporte un décès dans un groupe tézépélumab et deux dans le groupe placebo. Les deux décès dans le groupe placebo, l'un de cause inconnue et l'autre des suites d'une insuffisance cardiaque, sont survenus dans l'essai NAVIGATOR. Le décès dans le groupe tézépélumab, dû à un arrêt cardiaque, s'est produit dans l'essai SOURCE.

Exacerbations aiguës de l'asthme

Les essais NAVIGATOR et PATHWAY utilisent comme critère d'évaluation principal le taux annualisé d'exacerbations de l'asthme. Tous les résultats rapportés à propos de l'essai PATHWAY concernent uniquement le groupe traité par le tézépélumab selon la posologie recommandée par Santé Canada. Dans l'essai NAVIGATOR, le taux annualisé d'exacerbations

de l'asthme est de 0,93 (IC à 95 % de 0,80 à 1,07) avec le tézépélumab et de 2,10 (IC à 95 % de 1,84 à 2,39) avec le placebo pendant la période de traitement de 52 semaines, soit un rapport de taux de 0,44 (IC à 95 % de 0,37 à 0,53; $p < 0,001$). Dans l'essai PATHWAY, ce taux est de 0,20 (IC à 95 % de 0,13 à 0,30) avec le tézépélumab et de 0,72 (IC à 95 % de 0,59 à 0,88) avec le placebo, également sur une période de 52 semaines, soit un rapport de taux de 0,29 (IC à 95 % de 0,16 à 0,51; $p < 0,001$). Dans l'essai SOURCE, le rapport des taux annualisés d'exacerbations pendant la période de traitement de 48 semaines est de 0,69 (IC à 95 % de 0,44 à 1,09).

Le taux annualisé d'exacerbations de l'asthme nécessitant une visite dans un service d'urgences ou une hospitalisation est de 0,06 (IC à 95 % de 0,04 à 0,09) avec le tézépélumab et de 0,28 (IC à 95 % de 0,20 à 0,39) avec le placebo dans l'essai NAVIGATOR, soit un rapport de taux de 0,21 (IC à 95 % de 0,12 à 0,37); et il est de 0,16 (IC à 95 % de 0,06 à 0,44) avec le tézépélumab et de 0,28 (IC à 95 % de 0,13 à 0,58) avec le placebo dans l'essai SOURCE, soit un rapport de taux de 0,59 (IC à 95 % de 0,19 à 1,82). Le taux annualisé d'exacerbations de l'asthme nécessitant une hospitalisation est de 0,03 (IC à 95 % de 0,01 à 0,06) avec le tézépélumab et de 0,19 (IC à 95 % de 0,12 à 0,30) avec le placebo dans l'essai NAVIGATOR, soit un rapport de taux de 0,15 (IC à 95 % de 0,07 à 0,33; $p < 0,001$); et il est de 0,02 (IC à 95 % de 0,00 à 0,07) avec le tézépélumab et de 0,14 (IC à 95 % de 0,08 à 0,22) avec le placebo dans l'essai PATHWAY, soit un rapport de taux de 0,14 (IC à 95 % de 0,03 à 0,71).

Changement dans la fonction respiratoire

Le VEMS avant bronchodilatation a augmenté dans les groupes tézépélumab et placebo de l'essai NAVIGATOR, la différence entre les moyennes des moindres carrés (DMMC) (erreur type [ET]) entre le début de l'essai et la semaine 52 étant de 0,23 litre (0,018) avec le tézépélumab et de 0,10 litre (0,018) avec le placebo, soit une DMMC entre les groupes de 0,13 litre (IC à 95 % de 0,08 à 0,18; $p < 0,001$). Dans l'essai SOURCE, la différence entre le début de l'essai et la semaine 48 est de 0,21 litre (0,046) avec le tézépélumab et de -0,04 litre (0,046) avec le placebo, soit une DMMC entre les groupes de 0,26 litre (IC à 95 % de 0,13 à 0,39). Dans l'essai PATHWAY, la DMMC (ET) entre le début de l'essai et la semaine 52 est de 0,076 litre avec le tézépélumab et de -0,056 litre avec le placebo, soit une DMMC entre les groupes de 0,132 (IC à 95 % de 0,033 à 0,231).

Réduction de l'usage de CSO

Dans l'essai SOURCE, le tézépélumab ne se révèle pas supérieur au placebo quant à la réduction de l'usage de CSO, utilisé comme critère d'évaluation principal, avec un rapport de cotes (RC) cumulatif de 1,28 (IC à 95 % de 0,69 à 2,35; $p = 0,434$).

Réduction de l'usage de médicaments de secours

Une réduction dans l'usage quotidien de médicaments de secours est observée dans les groupes tézépélumab et placebo de l'essai NAVIGATOR, la DMMC (ET) par rapport au début de l'essai étant de -2,53 inhalations (0,137) avec le tézépélumab et de -2,36 inhalations (0,137) avec le placebo, soit une DMMC entre les groupes de -0,17 (IC à 95 % de -0,55 à 0,21). L'usage de médicaments de secours est également inférieur dans les deux groupes de l'essai SOURCE, la DMMC (ET) entre le début de l'essai et la semaine 48 étant de -0,85 inhalation (0,280) avec le tézépélumab et de -0,37 inhalation (0,268) avec le placebo, soit une DMMC entre les groupes de -0,47 (IC à 95 % de -1,24 à 0,29).

Qualité de vie liée à la santé

Dans l'essai NAVIGATOR, on observe une augmentation (c.-à-d. une amélioration) des scores moyens (écart type [ÉT]) au questionnaire AQLQ(S)12+ entre le début de l'essai et la semaine 52, tant dans le groupe tézépélumab (1,48 [1,26]) que dans le groupe placebo (1,16 [1,17]), soit une différence entre les groupes de 0,33 (IC à 95 % de 0,20 à 0,47; $p = 0,001$). Dans l'essai SOURCE, la DMMC (ET) entre le début de l'essai et la semaine 48 est de 0,94 (0,124) avec le tézépélumab et de 0,58 (0,123) avec le placebo, soit une différence entre les groupes de 0,36 (IC à 95 % de 0,01 à 0,70). Dans l'essai PATHWAY, la DMMC (ET) entre le début de l'essai et la semaine 52 est de 1,17 (ET non rapporté) avec le tézépélumab et de 0,97 (ET non rapporté) avec le placebo, soit une différence entre les groupes de 0,20 (IC à 95 % de -0,09 à 0,48). Le taux de réponse, défini comme le pourcentage de patients obtenant un changement de score d'au moins 0,5 au questionnaire AQLQ(S)12+ par rapport au début de chaque essai, est également rapporté. Dans l'essai NAVIGATOR, ce taux est de 78 % avec le tézépélumab et de 72 % avec le placebo, soit un RC de 1,36 (IC à 95 % de 1,02 à 1,82); dans l'essai SOURCE, il est de 62 % avec le tézépélumab et de 52 % avec le placebo, soit un RC de 1,66 (IC à 95 % de 0,81 à 3,43); et dans l'essai PATHWAY, il est de 73 % avec le tézépélumab et de 62 % avec le placebo.

Symptômes

Les symptômes sont évalués à l'aide du questionnaire ACQ-6. Dans l'essai NAVIGATOR, on note une diminution (c.-à-d. une amélioration) des scores à ce questionnaire entre le début de l'essai et la semaine 52 dans les groupes tézépélumab et placebo, soit une différence par rapport au placebo de 0,33 (IC à 95 % de 0,20 à 0,47; $p < 0,001$). Le taux de réponse, défini comme le pourcentage de patients obtenant un changement de score d'au moins 0,5 au questionnaire ACQ-6 par rapport au début de l'essai, est également rapporté et atteint 86 % avec le tézépélumab et 77 % avec le placebo, soit un RC de 1,99 (IC à 95 % de 1,43 à 2,76). Dans l'essai SOURCE, la DMMC (ET) entre le début de l'essai et la semaine 48 est de -0,87 (0,125) avec le tézépélumab et de -0,51 (0,123) avec le placebo, soit une différence entre les groupes de -0,37 (IC à 95 % de -0,71 à -0,02). Dans l'essai PATHWAY, la DMMC (ET) entre le début de l'essai et la semaine 52 est de -1,20 (ET non rapporté) avec le tézépélumab et de -0,91 (ET non rapporté) avec le placebo, soit une différence entre les groupes de -0,29 (IC à 95 % de -0,56 à -0,01).

Innocuité

Des effets indésirables (EI) sont rapportés à une fréquence de 77 % avec le tézépélumab contre 80 % avec le placebo dans l'essai NAVIGATOR; de 72 % avec le tézépélumab contre 86 % avec le placebo dans l'essai SOURCE, et à la même fréquence de 66 % avec le tézépélumab et le placebo dans l'essai PATHWAY.

La rhinopharyngite est l'EI signalé le plus souvent, aux fréquences suivantes : 21 % avec le tézépélumab et 21 % avec le placebo dans l'essai NAVIGATOR, 15 % avec le tézépélumab et 25 % avec le placebo dans l'essai SOURCE, 14 % avec le tézépélumab et 12 % avec le placebo dans l'essai PATHWAY. Les autres EI fréquents (touchant au moins 10 % des patients dans n'importe quel groupe de n'importe quel essai) comprennent l'infection des voies respiratoires supérieures, les céphalées et l'asthme.

Des EI graves (EIG) sont également signalés, aux fréquences suivantes : 9 % avec le tézépélumab et 13 % avec le placebo dans l'essai NAVIGATOR, 15 % avec le tézépélumab et 21 % avec le placebo dans l'essai SOURCE, 10 % avec le tézépélumab et 13 % avec le placebo dans l'essai PATHWAY. L'asthme représente l'EIG le plus courant.

Des EI ayant mené à l'arrêt du médicament à l'étude sont mentionnés, aux fréquences suivantes : 2 % avec le tézépélumab et 4 % avec le placebo dans l'essai NAVIGATOR, 3 % avec le tézépélumab et 3 % avec le placebo dans l'essai SOURCE, 2 % avec le tézépélumab et 1 % avec le placebo dans l'essai PATHWAY.

Les effets néfastes notables relevés dans le protocole de la revue systématique de l'ACMTS comprennent les infections. Des infections graves sont signalées à une fréquence de 9 % avec le tézépélumab contre 8 % avec le placebo dans l'essai NAVIGATOR, de 5 % avec le tézépélumab contre 9 % avec le placebo dans l'essai SOURCE. Dans l'essai PATHWAY, les infections sont rapportées comme des EIG plutôt que des infections graves, à une fréquence de 1 % avec le tézépélumab contre 3 % avec le placebo. Il n'y a pas de cas d'infection à germes opportunistes ni d'helminthiase dans les trois essais, mais des réactions au point d'injection, bien que rares, sont rapportées. Ces réactions concernent 1,5 % des patients dans le groupe tézépélumab contre 0,9 % dans le groupe placebo de l'essai NAVIGATOR, aucun patient dans le groupe tézépélumab contre 1,3 % dans le groupe placebo de l'essai SOURCE. Dans l'essai PATHWAY, leur fréquence est rapportée en fonction du volume d'injection, et elle atteint 1,5 % avec le tézépélumab contre 2,9 % avec le placebo pour un volume de 1 ml, et 1,5 % avec le tézépélumab contre 1,4 % avec le placebo pour un volume de 1,5 ml. Quant aux réactions d'hypersensibilité signalées en tant qu'EIG, on n'en rapporte aucune dans les essais SOURCE et PATHWAY, et deux dans l'essai NAVIGATOR, soit une dans le groupe tézépélumab et une dans le groupe placebo.

Évaluation critique

Bien que les essais NAVIGATOR et SOURCE tiennent compte des multiples comparaisons, toutes les valeurs de p associées aux plus importants critères d'évaluation secondaires de l'essai SOURCE appuient seulement l'analyse, mais ne permettent pas de tirer de conclusions en raison de l'échec précoce de l'analyse hiérarchique. Bien que le nombre d'abandons soit globalement faible (moins de 5 %) dans l'ensemble des essais, il semble y avoir des données manquantes supplémentaires pour de nombreux résultats continus, comme ceux rapportés par les patients dans les questionnaires ACQ-6, AQLQ(S)12+ et EQ-5D-5L. En ce qui concerne les abandons de traitement, il y en a moins que de données manquantes, ce qu'il est difficile d'expliquer. Au début de l'essai SOURCE, le nombre de patients ayant connu plus de deux exacerbations de l'asthme au cours de la dernière année est plus faible dans le groupe tézépélumab que dans celui du placebo, ce qui peut fausser les résultats en faveur du tézépélumab, si l'on considère que les patients du groupe placebo sont plus susceptibles de présenter une exacerbation de l'asthme.

En ce qui concerne la validité externe, le clinicien expert consulté par l'ACMTS note que 25 % des patients de l'essai NAVIGATOR recevaient un CSI à dose moyenne, ce qui donne à penser que ces patients étaient insuffisamment traités plutôt qu'atteints d'asthme grave. Il ajoute que l'on ne prescrirait pas un médicament biologique contre l'asthme avant d'avoir fait l'essai d'un CSI à dose élevée. L'absence de médicament de référence, notamment un autre médicament biologique, dans les essais retenus en limite la portée, car l'efficacité relative et les effets néfastes du tézépélumab par rapport à ceux d'autres médicaments biologiques ne sont évaluables qu'à partir de comparaisons indirectes.

Comparaisons indirectes

Description des études

À ce jour, aucun essai comparant directement l'efficacité du tézépélumab et celle d'autres médicaments biologiques utilisés dans le traitement de l'asthme grave non maîtrisé n'a été mené. Le promoteur a soumis deux comparaisons de traitements indirectes (CTI), soit une métaanalyse en réseau (MR) et des comparaisons indirectes ajustées par appariement (CIAA) ou des comparaisons simulées de traitements (CST). L'ACMTS a relevé trois autres CTI lors d'une recherche documentaire systématique. La MR et les CIAA/CST présentées par le promoteur comparent le tézépélumab au dupilumab, au mépolizumab, au benralizumab, à l'omalizumab et au reslizumab dans le traitement de l'asthme modéré ou grave non maîtrisé chez l'adulte et l'adolescent^{10,11}, alors que les CTI relevées par l'ACMTS comparent indirectement le tézépélumab au dupilumab, au benralizumab, au mépolizumab, au reslizumab et à l'omalizumab. Les données sur le reslizumab ne sont pas présentées ici car ce médicament n'est pas considéré comme un comparateur pertinent dans le protocole de la revue systématique de l'ACMTS.

Efficacité

Dans la MR présentée par le promoteur, on ne relève aucune différence quant aux critères suivants : réduction du taux annualisé d'exacerbations de l'asthme, réduction des hospitalisations liées à des exacerbations de l'asthme, amélioration du VEMS, atténuation des symptômes (changement de score au questionnaire ACQ) et réduction d'au moins 50 % de l'usage de CSO, lorsqu'on compare le tézépélumab au dupilumab, au mépolizumab, au benralizumab et à l'omalizumab. Les résultats des CIAA/CST et de la MR présentées par le promoteur concordent, ainsi que les résultats des trois CTI publiées et de la MR.

Innocuité

D'après une CTI réalisée par Ando et ses collaborateurs (2022) qui compare le tézépélumab au mépolizumab, au benralizumab et au dupilumab sur le plan des résultats relatifs à l'innocuité (c.-à-d. tous les EI), il n'y a pas de différences quant au risque d'EI entre ces médicaments.

Évaluation critique

Étant donné les limites méthodologiques importantes des CTI, telles que l'hétérogénéité des études retenues et l'importante réduction de la taille d'échantillon efficace après ajustement des appariements dans les CIAA/CST, ainsi que l'absence d'analyse par sous-groupes portant notamment sur le groupe de patients atteints d'asthme grave non maîtrisé, les résultats des CTI sont entachés d'incertitude. On ne peut donc tirer aucune conclusion définitive quant à l'efficacité et à l'innocuité comparatives du tézépélumab et d'autres médicaments biologiques pertinents dans le traitement d'entretien d'appoint de l'asthme grave chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus.

Autres données probantes pertinentes

Description des études

L'étude DESTINATION est une étude de prolongation à long terme de phase III, multicentrique, menée à double insu contre placebo et en parallèle, auprès de patients ayant participé aux essais NAVIGATOR ou SOURCE. Cette étude a été réalisée en vue de fournir des données probantes sur l'innocuité et la tolérabilité à long terme du tézépélumab à 210 mg administré

toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée à des adultes et à des adolescents atteints d'asthme grave non maîtrisé pendant une période pouvant aller jusqu'à deux années consécutives, y compris pendant une année lors des études principales NAVIGATOR et SOURCE. Les adultes (de 18 à 80 ans) et les adolescents (de 12 à 17 ans) qui avaient continué de recevoir le médicament expérimental et assisté à la visite de fin de traitement dans l'une des études principales étaient admissibles à l'inscription. L'essai DESTINATION a recruté et réparti au hasard 951 patients en tout, dont 827 provenaient de l'essai NAVIGATOR et 124, de l'essai SOURCE. Les patients précédemment répartis au hasard dans le groupe recevant le tézépélumab à 210 mg dans l'une ou l'autre des études principales ont été assignés de nouveau au traitement par le tézépélumab à 210 mg administré toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée dans l'essai DESTINATION (groupe tézépélumab plus tézépélumab). Les patients précédemment répartis au hasard dans le groupe placebo des études principales ont été de nouveau répartis au hasard selon un rapport de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant le tézépélumab à 210 mg (groupe placebo plus tézépélumab), l'autre recevant un placebo apparié (groupe placebo plus placebo), toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée. Les patients provenant de l'essai SOURCE ont fait l'objet d'un suivi de 12 semaines après la fin du traitement, alors que ceux provenant de l'essai NAVIGATOR ont été soumis à un suivi de 12 ou 36 semaines à l'issue des 100 semaines de traitement par le tézépélumab. L'étude DESTINATION évalue l'innocuité à long terme du tézépélumab chez les patients atteints d'asthme grave, en tant que critère principal, et l'effet du tézépélumab sur le taux annualisé d'exacerbations de l'asthme pendant 104 semaines, en tant que critère secondaire. L'examen de cette étude porte principalement sur les résultats observés dans les groupes tézépélumab plus tézépélumab et placebo plus placebo.

Efficacité

Exacerbations de l'asthme

Dans l'étude de prolongation à long terme de l'essai NAVIGATOR, on note une réduction du taux d'exacerbations de l'asthme dans le groupe tézépélumab plus tézépélumab par rapport au groupe placebo plus placebo (taux annualisé d'exacerbations de l'asthme de 0,50; IC à 95 % de 0,40 à 0,63), ainsi qu'une réduction du taux d'exacerbations associées à une hospitalisation ou à une visite dans un service d'urgences (taux annualisé d'exacerbations de l'asthme de 0,39; IC à 95 % de 0,22 à 0,69).

Dans l'étude de prolongation à long terme de l'essai SOURCE, le taux annualisé d'exacerbations de l'asthme entre le groupe tézépélumab plus tézépélumab et le groupe placebo plus placebo est de 0,66 (IC à 95 % de 0,37 à 1,19). En ce qui concerne le taux annualisé d'exacerbations associées à une hospitalisation ou à une visite dans un service d'urgences, il est de 0,27 (IC à 95 % de 0,05 à 1,63) dans le groupe tézépélumab plus tézépélumab par rapport au groupe placebo plus placebo.

Maitrise de l'asthme

On observe une amélioration du score initial au questionnaire ACQ-6 pendant l'étude de prolongation à long terme dans le groupe tézépélumab plus tézépélumab par rapport au groupe placebo plus placebo chez les patients initialement inscrits à l'essai NAVIGATOR (DMMC : 0,31; IC à 95 % de -0,47 à -0,14), ainsi que chez ceux inscrits à l'essai SOURCE (DMMC : -0,74; IC à 95 % de -1,12 à -0,25).

Innocuité

Dans l'étude DESTINATION, parmi les patients provenant de l'essai NAVIGATOR, on signale au moins un EI chez 66,7 % des patients du groupe tézépélumab plus tézépélumab et chez 71,4 % de ceux du groupe placebo plus placebo pendant la période de prolongation à long terme. Parmi les patients ayant poursuivi le traitement par le tézépélumab pendant la période de prolongation à long terme, on signale des EI ayant mené à l'arrêt du médicament expérimental chez 4 patients (1 %) et des EI ayant mené au décès chez 7 patients (1,7 %), et parmi ceux ayant continué à recevoir le placebo pendant cette période, on rapporte des EI ayant mené à l'arrêt du médicament expérimental chez 2 patients (1 %) et des EI ayant mené au décès chez 1 patient (0,5 %). Enfin, on signale des EIG chez 35 patients (8,4 %) dans le groupe tézépélumab plus tézépélumab et chez 22 patients (10,7 %) dans le groupe placebo plus placebo. Les effets néfastes notables d'intérêt signalés au cours de la période de prolongation à long terme comprennent l'hypersensibilité (0,5 % dans les groupes tézépélumab plus tézépélumab et placebo plus placebo) et les réactions au point d'injection (0,5 % dans le groupe tézépélumab plus tézépélumab et 1,5 % dans le groupe placebo plus placebo).

Toujours dans l'étude DESTINATION, parmi les patients provenant de l'essai SOURCE, on signale au moins un EI pendant la période de prolongation à long terme chez 71,1 % des patients du groupe tézépélumab plus tézépélumab et chez 68,8 % de ceux du groupe placebo plus placebo. Pendant cette même période, on ne signale aucun EI ayant mené à l'arrêt du médicament expérimental et un seul EI (1,7 %) ayant mené au décès dans le groupe tézépélumab plus tézépélumab, et absolument aucun EI dans le groupe placebo plus placebo. Enfin, on signale des EIG chez 7 patients (11,7 %) du groupe tézépélumab plus tézépélumab et 4 patients (12,5 %) du groupe placebo plus placebo. Aucun effet néfaste notable d'intérêt n'est rapporté au cours de cette période.

Évaluation critique

L'étude DESTINATION fournit des données supplémentaires sur l'efficacité à long terme du tézépélumab comparativement au placebo, mais ne permet pas de tester des hypothèses statistiques. La publication accidentelle de résultats d'examen individuels par le laboratoire sur le portail destiné aux chercheurs (le 23 novembre 2021), avant le verrouillage de la base de données principale, peut avoir conduit à la levée de l'insu et permis aux chercheurs de consulter les données. On note plusieurs déséquilibres entre les groupes de traitement de l'essai SOURCE. En effet, dans le groupe placebo plus placebo, moins de patients ont terminé le protocole de traitement et plus de patients utilisaient au départ plus de médicaments antiasthmatiques. Bien que le sens des biais ne soit pas clair, le taux d'abandon différentiel entre les deux groupes de traitement peut introduire un biais d'attrition en faveur du groupe tézépélumab plus tézépélumab. De même, l'utilisation différentielle de médicaments antiasthmatiques peut constituer un indicateur de la gravité de la maladie et fausser les résultats en faveur du groupe tézépélumab plus tézépélumab. Dans l'ensemble, la population de l'étude DESTINATION s'avère une bonne représentation du sous-groupe de patients atteints d'asthme grave non maîtrisé de l'étude NAVIGATOR et du sous-groupe de patients atteints d'asthme grave dépendant de l'usage de CSO de l'étude SOURCE. Le taux d'inscription à l'essai DESTINATION de patients provenant des essais SOURCE ou NAVIGATOR dépasse 90 %, et les caractéristiques initiales des patients entre ces essais sont comparables. Par ailleurs, le taux d'achèvement de l'essai DESTINATION s'établit à plus de 96 % pour les patients provenant de l'essai NAVIGATOR (tous groupes de traitement confondus), et à plus de 80 % pour les patients issus de l'essai SOURCE. Étant donné que les patients inscrits à l'étude de prolongation à long terme DESTINATION proviennent des essais SOURCE

et NAVIGATOR et que les trois essais utilisent les mêmes critères d'admissibilité, il est raisonnable de s'attendre aux mêmes difficultés de généralisation pour les résultats de l'étude DESTINATION.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle de Markov
Population cible	Traitement d'entretien d'appoint de l'asthme grave chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus
Traitement	Tézépélumab en combinaison avec le traitement de référence
Prix indiqué	Tézépélumab à 210 mg : 1 938,46 \$ la seringue préremplie ou le stylo prérempli
Cout du traitement	À la dose recommandée de 210 mg toutes les 4 semaines, le cout annuel du traitement par le tézépélumab est de 25 200 \$
Comparateur	Traitement de référence seul (CSI/BALA à dose élevée, CSO pour les patients dépendants de ce type de médicament)
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (50 ans)
Principales sources de données	Essais NAVIGATOR et SOURCE
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> Le modèle soumis par le promoteur manque de validité clinique. La maîtrise de l'asthme, définie à l'aide du questionnaire ACQ-6, est dichotomisée en fonction d'un seuil de 1,5, en deçà duquel on considère qu'il y a « maîtrise » de l'asthme et au-dessus duquel, il y a « absence de maîtrise ». Ainsi, l'asthme d'un patient dont le score au questionnaire ACQ s'améliore d'aussi peu que 0,01 (p. ex., de 1,50 à 1,49) est considéré comme maîtrisé et on lui attribue une valeur d'utilité positive correspondant à un état de santé dans lequel l'asthme est maîtrisé (■) par rapport à un état de santé dans lequel il ne l'est pas (■). Le modèle suppose également que la désutilité associée à une exacerbation grave de l'asthme est influencée par la maîtrise antérieure de l'affection. Le clinicien expert de l'ACMTS estime que cette hypothèse manque de validité clinique. L'hypothèse utilisée dans le modèle selon laquelle la mortalité accrue associée à une exacerbation grave d'asthme sous-entend un bénéfice important sur le plan de la survie du traitement par le tézépélumab n'a pas été démontrée par des essais cliniques. Bien que les données probantes montrent que le tézépélumab réduit les exacerbations, rien n'indique qu'il réduit les exacerbations mortelles. Le modèle surestime également le nombre de décès dus à une exacerbation de l'asthme, en se fondant sur les données probantes de l'essai, la documentation et l'opinion du clinicien expert de l'ACMTS. Le promoteur incorpore une valeur d'utilité propre au traitement par le tézépélumab, indiquant que ce traitement entraîne une amélioration de la qualité de vie, indépendamment de l'amélioration de la maîtrise de l'asthme et de la réduction des exacerbations. Le promoteur présume que la valeur d'utilité est plus élevée pour un patient traité par le tézépélumab qui présente une exacerbation grave de l'asthme, prise en charge en milieu extrahospitalier, que pour un patient dont l'asthme est maîtrisé mais à qui ce médicament n'est pas administré. Selon le clinicien expert, cette hypothèse manque de validité apparente.

Aspect	Description
	<ul style="list-style-type: none"> • L'évaluation de la réponse au traitement telle que modélisée dans l'analyse ne reflète pas adéquatement la prise en charge de l'asthme dans la pratique clinique. Le promoteur définit la réponse au traitement comme une réduction, quelle qu'en soit l'ampleur, du taux d'exacerbations ou de l'usage d'un CSO en continu, par rapport aux valeurs de référence, et suppose qu'elle serait évaluée après 26 semaines de traitement. Il présume également que les patients qui n'obtiennent pas de réponse au tézépélumab arrêtent ce médicament et reçoivent seulement un traitement de fond. D'après le clinicien expert, il est probable que l'on se fie à l'évolution du score au questionnaire ACQ et de la fonction respiratoire (c.-à-d. le VEMS) pour évaluer la réponse initiale au traitement. • Le modèle ne permet pas de prévoir avec précision le taux d'exacerbations ou d'hospitalisations tel qu'observé dans le cadre de l'essai et comme le promoteur a refusé de présenter un modèle intégrant seulement les données de l'essai NAVIGATOR, la validation du modèle par l'ACMTS s'avère d'autant plus difficile à effectuer. • Il existe peu de données probantes sur la durée de l'effet du traitement par le tézépélumab. Le promoteur présume que les effets cliniques du tézépélumab sur les exacerbations de l'asthme observées dans les essais d'une durée de 52 semaines se maintiendraient pendant environ 50 ans. • L'efficacité clinique comparative du tézépélumab 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 tézépélumab à d'autres médicaments biologiques, et les résultats des CTI présentées par le promoteur sont entachés d'une forte incertitude.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • La réanalyse de l'ACMTS suppose que le tézépélumab ne procure aucun bénéfice sur le plan de la mortalité, n'utilise que les valeurs d'utilité associées aux états de santé et fait abstraction de l'évaluation de la réponse après 26 semaines. L'ACMTS n'a pas été en mesure de pallier le manque de données cliniques comparatives directes avec d'autres médicaments biologiques ni les préoccupations relatives à la transparence de la méthode de calcul des probabilités de transition. • La nouvelle analyse de l'ACMTS révèle que le tézépélumab est associé à un RCED de 1 334 178 \$ l'AVAQ gagnée et que la probabilité qu'il soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ est de 0 %. • Une réduction du prix d'environ 95 % est requise pour parvenir à une rentabilité à ce seuil. La réanalyse de l'ACMTS n'a pas permis de déterminer le rapport cout/efficacité du tézépélumab par rapport à celui des autres médicaments biologiques commercialisés au Canada.

ACQ = *Asthma Control Questionnaire*; AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; BALA = bêta₂-agoniste à longue durée d'action; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; CSI = corticostéroïde en inhalation; CSO = corticostéroïde par voie orale; CTI = comparaison de traitements indirecte; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde

Impact budgétaire

Compte tenu du degré d'incertitude considérable et de l'impossibilité de modifier la structure du modèle, l'ACMTS n'a pas pu dériver une estimation de référence fiable et s'est limitée à effectuer des analyses de scénarios. À la lumière de ces analyses, l'ACMTS constate que les dépenses imputables au tézépélumab dépendent fortement de la taille de la population qui y est admissible et du déplacement du traitement de référence, par suite de l'adoption chez les personnes non admissibles à d'autres médicaments biologiques. D'après les couts modélisés dans les analyses de scénarios et les prix courants accessibles au public, les économies de couts s'élèveraient à 348 107 \$, pour un impact budgétaire de 17 356 108 \$.

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 Dunsky et Bob Gagné, et M^{me} Heather Neville.

Date de la réunion : Le 28 septembre 2022

Absences : Quatre membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.