



ACMTS

## Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Novembre 2016

<b>Médicament</b>	mépolizumab (Nucala)
<b>Indication</b>	<p>Médicament d'appoint dans le traitement d'entretien de l'asthme éosinophile grave chez l'adulte lorsque :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– l'asthme est mal maîtrisé par un corticostéroïde en inhalation à dose élevée et par un autre médicament indiqué dans la prise en charge de l'asthme (un bêta agoniste à longue durée d'action par exemple);</li><li>– la numération des éosinophiles sanguins est <math>\geq 150</math> cellules/<math>\mu\text{l}</math> au début du traitement par le mépolizumab OU <math>\geq 300</math> cellules/<math>\mu\text{l}</math> dans les 12 derniers mois.</li></ul>
<b>Demande d'inscription</b>	<p>Le traitement de l'asthme éosinophile grave (<math>\geq 150</math> cellules/<math>\mu\text{l}</math> à l'instauration du traitement ou <math>\geq 300</math> cellules/<math>\mu\text{l}</math> dans les 12 derniers mois) lorsque les symptômes sont mal maîtrisés par un corticostéroïde en inhalation à dose élevée et par un autre médicament indiqué dans la prise en charge de l'asthme chez l'adulte qui a traversé <math>\geq 2</math> crises d'asthme dans les 12 derniers mois ou qui est sous corticothérapie systémique.</p>
<b>Forme pharmaceutique</b>	Poudre lyophilisée à reconstituer en solution injectable par la voie sous-cutanée, 100 mg/ml
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 3 décembre 2015
<b>Fabricant(s)</b>	GlaxoSmithKline inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à [corporateservices@cadth.ca](mailto:corporateservices@cadth.ca).

## SOMMAIRE

### Introduction

L'asthme est un trouble respiratoire chronique courant caractérisé par l'obstruction réversible des voies respiratoires, l'inflammation pulmonaire et l'hyperréactivité et le remodelage bronchiques. La respiration sifflante, la dyspnée, le serrement de poitrine, les expectorations et la toux due à l'obstruction et à l'hyperréactivité des bronches aux stimulus endogènes et exogènes en sont les principaux symptômes. On estime à 2,4 millions le nombre de Canadiens âgés 12 ans ou plus atteints d'asthme. L'asthme éosinophile grave est un phénotype de la maladie caractérisé par la présence d'éosinophiles dans les voies respiratoires et le crachat même si la maladie est traitée; il compte pour 5 % à 10 % des cas d'asthme. Les éosinophiles participent à la pathogenèse de l'asthme en favorisant le relâchement de médiateurs de l'inflammation dans les voies respiratoires, qui contribuent à la détérioration de l'épithélium bronchique, à l'hyperréactivité des voies respiratoires, à l'hypersécrétion de mucus et au remodelage bronchique.

Le but de la prise en charge de l'asthme consiste à maîtriser la maladie à long terme avec le moins de médicaments possible dans le cadre d'une pharmacothérapie séquentielle. Le traitement commence par un corticostéroïde en inhalation à basse dose auquel s'ajoute en deuxième intention un médicament tel un bêta agoniste à longue action (BALA) en parallèle à une augmentation de la dose du corticostéroïde si les symptômes persistent. Le mépolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie à l'interleukine-5, cytokine responsable de la croissance, de la différenciation, de l'attraction, de l'activation et de la survie des éosinophiles. Il se présente en flacons à usage unique refermant une poudre lyophilisée à reconstituer en solution à 100 mg/ml injectable par la voie sous-cutanée. La posologie recommandée par Santé Canada est de 100 mg en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines.

Indication à l'étude
En appoint au traitement d'entretien de l'asthme éosinophile grave ( $\geq 150$ cellules/ $\mu\text{l}$ à l'instauration du traitement ou $\geq 300$ cellules/ $\mu\text{l}$ dans les 12 derniers mois) chez l'adulte de 18 ans ou plus lorsque les symptômes de la maladie sont mal maîtrisés par un corticostéroïde en inhalation à dose élevée et un autre médicament indiqué dans le traitement de l'asthme.
Critère de remboursement demandé par le promoteur
Le traitement de l'asthme éosinophile grave ( $\geq 150$ cellules/ $\mu\text{l}$ à l'instauration du traitement ou $\geq 300$ cellules/ $\mu\text{l}$ dans les 12 derniers mois) lorsque les symptômes de la maladie sont mal maîtrisés par un corticostéroïde en inhalation à dose élevée et un autre médicament indiqué dans le traitement de l'asthme, chez l'adulte de 18 ans ou plus qui a traversé $\geq 2$ exacerbations dans les 12 derniers mois ou qui est soumis à une corticothérapie systémique.

Le présent sommaire reprend l'essentiel de la revue systématique effectuée pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes du mépolizumab à raison de 100 mg en injection sous-cutanée dans le traitement d'entretien de l'asthme éosinophile grave (AEG) lorsque les symptômes sont mal maîtrisés par un corticostéroïde en inhalation (CSI) à dose élevée et un ou d'autres médicaments indiqués dans le traitement de l'asthme.

### Résultats et interprétation

#### Études retenues

Deux essais cliniques internationaux de phase 3 comparatifs avec placebo, randomisés, à double insu et parrainés par le fabricant sont conformes aux critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique. L'essai clinique MENSA (N = 576) est une étude de 32 semaines évaluant l'efficacité et l'innocuité du mépolizumab aux doses de 100 mg en injection sous-cutanée (SC) et de 75 mg en injection intraveineuse (IV) toutes les 4 semaines en tant que traitement d'appoint de l'AEG. L'essai SIRIUS (N = 135) est une étude de 24 semaines examinant dans quelle mesure le mépolizumab à raison de 100 mg SC toutes les 4 semaines réduit l'utilisation du corticostéroïde oral (CSO) dans le traitement de l'AEG. Les participants des deux essais cliniques sont des asthmatiques âgés de 12 ans ou plus dont la numération des éosinophiles dans le sang périphérique correspond à l'un des deux critères que voici :  $\geq 150$  cellules/ $\mu\text{l}$  à la première consultation ou  $\geq 300$  cellules/ $\mu\text{l}$  dans les 12 derniers mois; ils sont traités par un CSI à dose élevée et par un autre médicament indiqué dans le traitement de l'asthme (BALA, antagoniste des récepteurs des leucotriènes, théophylline). Pour être admissibles à l'étude SIRIUS, les patients doivent être soumis à une corticothérapie systémique (CS) à une dose allant de 5 mg à 35 mg par jour. Le taux d'exacerbations d'importance clinique (nécessitant une corticothérapie systémique, une hospitalisation ou une consultation aux urgences) la semaine 32 constitue le principal résultat d'intérêt de l'essai clinique MENSA. La réduction en pourcentage de la dose du CSO dans les semaines 20 à 24, comparativement à la dose initiale, tout en préservant la maîtrise de la maladie, représente le principal résultat d'intérêt de l'essai clinique SIRIUS. Les paramètres d'intérêt secondaire sur lesquels se penche l'essai clinique MENSA sont la variation du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) avant une dose de bronchodilatateur, par rapport à la valeur initiale, et la variation du score du St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), par rapport au score initial, la semaine 32. L'essai examine également, à titre de paramètres exploratoires, la variation du score de l'Asthma Control Questionnaire (ACQ-5), le débit expiratoire de pointe (DEP) matinal, l'utilisation d'un médicament de secours et les éveils nocturnes. Les paramètres d'intérêt secondaire dans l'essai clinique SIRIUS sont la proportion de patients pour qui la dose du CSO diminue dans une mesure précise (diminution  $\geq 50$  %, diminution à 5,0 mg par jour ou moins et élimination de la CS) et la diminution médiane en pourcentage de la dose initiale. Pour cet essai, les exacerbations, la qualité de vie et les symptômes sont des paramètres de nature exploratoire. Les patients présents au terme des études MENSA et SIRIUS ont eu la possibilité de participer à une étude de l'innocuité de 12 mois en mode ouvert (MEA115661, N = 651) où tous les participants sont traités par le mépolizumab à raison de 100 mg SC toutes les 4 semaines.

Les aspects des essais cliniques MENSA et SIRIUS qui en limitent la portée sont leur relative brièveté s'agissant d'évaluer les exacerbations, la possibilité d'une meilleure observance du traitement de fond dans le cadre d'un essai clinique comparativement à l'adhésion en situation réelle, comme en témoigne l'amélioration de l'état de santé dans les groupes du placebo, et l'incertitude au sujet du caractère judicieux des critères de sélection des patients atteints d'AEG.

#### Efficacité

L'étude MENSA se penche avant toute chose sur le taux d'exacerbations d'importance clinique (nécessitant une corticothérapie systémique pendant trois jours ou plus, l'hospitalisation ou la consultation aux urgences). Ce taux d'exacerbations d'importance clinique est statistiquement plus bas dans le groupe du mépolizumab que dans le groupe du placebo (rapport de taux de 0,47; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,35 à 0,64;  $P < 0,001$ ). En outre, le taux d'exacerbations nécessitant l'hospitalisation ou la consultation aux urgences est statistiquement plus bas dans le groupe du mépolizumab que dans le groupe du placebo (rapport de taux de 0,39; IC à 95 % de 0,18 à 0,83;

$P = 0,015$ ). De même, le taux d'exacerbations nécessitant l'hospitalisation est plus bas dans le groupe du mépolizumab que dans le groupe du placebo (rapport de taux de 0,31; IC à 95 % de 0,11 à 0,91;  $P = 0,034$ ); toutefois, ce paramètre est analysé à titre exploratoire en vertu de la hiérarchie analytique établie pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons. Le clinicien expert estime qu'une étude de 52 semaines à tout le moins pourrait mieux évaluer les exacerbations, car celles-ci fluctuent selon les saisons au Canada.

Les patients atteints d'asthme grave peuvent devoir se soumettre périodiquement à une CS, et l'utilisation de longue durée d'un CSO peut entraîner des effets indésirables, notamment le gain de poids, l'hypertension, l'ostéoporose, le diabète et une maladie cardiovasculaire. Dans les essais cliniques MENSA et SIRIUS, le taux d'exacerbations traitées par une CS est semblable et la durée (nombre de jours) de chaque cure de CS est sensiblement la même dans les groupes du mépolizumab et du placebo. Comme les exacerbations sont plus nombreuses dans le groupe du placebo que dans le groupe du mépolizumab des deux études (MENSA : 216 contre 116; SIRIUS : 69 contre 47), les groupes du placebo font un plus grand usage de CSO pour juguler les exacerbations aiguës. L'étude SIRIUS examine, à titre de principal résultat d'intérêt, la réduction en pourcentage de la dose du CSO par rapport à la dose initiale, tout en préservant la maîtrise des symptômes, dans les semaines 20 à 24. Dans cette étude, le rapport de cotes (RC) illustrant la différence entre le mépolizumab et le placebo sur le plan de la réduction en pourcentage de la dose initiale du CSO est statistiquement significatif (RC de 2,39; IC à 95 % de 1,25 à 4,56;  $P = 0,008$ ). La proportion de patients chez qui la dose quotidienne du CSO diminue de 50 % ou plus est statistiquement plus grande dans le groupe du mépolizumab que dans le groupe du placebo (RC de 2,26; IC à 95 % de 1,10 à 4,65;  $P = 0,027$ ). De même, la proportion de patients chez qui la dose quotidienne du CSO est ramenée à  $\leq 5$  mg est statistiquement plus grande dans le groupe du mépolizumab que dans le groupe du placebo (RC de 2,45; IC à 95 % de 1,12 à 5,37;  $P = 0,025$ ). Les patients qui parviennent à se défaire de la CS sont plus nombreux dans le groupe du mépolizumab que dans le groupe du placebo, mais la différence n'est pas statistiquement significative (RC de 1,67; IC à 95 % de 0,49 à 5,75;  $P = 0,414$ ). La réduction médiane en pourcentage de la dose quotidienne du CSO est statistiquement significative dans le groupe du mépolizumab, alors qu'elle ne l'est pas dans le groupe du placebo (différence médiane de  $-30,0$ ; IC à 95 % de  $-66,7$  à  $0,0$ ;  $P = 0,007$ ). Le clinicien expert fait remarquer que la décroissance posologique est plutôt rapide chez les patients dont la dose initiale va de 25 mg à 35 mg par jour, leur dose diminuant beaucoup dans les premières semaines, mais les résultats indiquent une réduction importante de la dose du CSO grâce au mépolizumab.

La fonction pulmonaire selon les mesures du VEMS et du DEP est un critère d'usage répandu dans l'évaluation de l'efficacité de médicaments dans le traitement de l'asthme dans le cadre d'essais cliniques, et le VEMS avant bronchodilatateur est considéré comme la variable la plus juste pour déterminer la maîtrise de la maladie. Dans les deux essais cliniques, les analyses statistiques de ces deux aspects de la fonction pulmonaire sont de nature exploratoire. Dans l'étude MENSA, la variation moyenne du VEMS avant bronchodilatateur la semaine 32, par rapport à la valeur initiale, est statistiquement plus grande dans le groupe du mépolizumab que dans le groupe du placebo (différence moyenne de 98 ml; IC à 95 % de 11 à 184;  $P = 0,028$ ). Dans l'étude SIRIUS, il n'y a pas d'amélioration évidente du VEMS avant bronchodilatateur la semaine 24 (différence moyenne de 114 ml; IC à 95 % de  $-42$  à 271). Les deux études font état de manière descriptive de la variation du DEP matinal au terme de l'étude dans la présentation des données globales de quatre semaines, et l'amélioration est plus grande dans le groupe du mépolizumab que dans le groupe du placebo (MENSA : différence moyenne de 29,5 l/min [écart type (ÉT) de 56,2]; SIRIUS : différence moyenne de 19,1 l/min [ÉT de 56,2]).

La qualité de vie liée à la santé est un autre critère important d'évaluation de l'efficacité, et les patients atteints d'asthme grave soulignent les répercussions néfastes de la maladie sur leur quotidien. Les deux essais cliniques, MENSA et SIRIUS, mesurent la qualité de vie à l'aide du questionnaire SGRQ conçu pour évaluer l'impact de l'obstruction chronique des voies respiratoires sur la santé et la perception de bien-être; l'écart minimal d'importance clinique est de 4 points. Dans l'étude MENSA, l'amélioration du point de vue du score total SGRQ la semaine 32 est statistiquement plus grande dans le groupe du mépolizumab que dans le groupe du placebo (différence moyenne de -7,0; IC à 95 % de -10,2 à -3,8;  $P < 0,001$ ). Dans l'étude SIRIUS, l'amélioration sous l'angle du score total SGRQ la semaine 24 est plus grande dans le groupe du mépolizumab que dans le groupe du placebo (différence moyenne de -5,8; IC à 95 % de -10,6 à -1,0). Dans les deux études, la proportion de patients chez qui l'écart entre le score au début de l'étude et celui au terme de la période à double insu est égal ou supérieur à 4 points est plus grande dans le groupe du mépolizumab que dans le groupe du placebo (MENSA : 71 % contre 55 %; SIRIUS : 58 % contre 41 %). Les analyses statistiques des paramètres de la qualité de vie liée à la santé sont de nature exploratoire.

Il est vrai que les traitements actuels atténuent les symptômes dans une certaine mesure, mais les patients souhaiteraient avoir à leur disposition de nouveaux traitements qui les maîtriseraient mieux encore. Les études MENSA et SIRIUS s'en remettent au questionnaire ACQ-5 pour évaluer la maîtrise des symptômes de l'asthme. Version abrégée du questionnaire ACQ intégral, l'ACQ-5 comporte seulement cinq items sur les symptômes de l'asthme; l'écart minimal d'importance clinique est estimé à 0,5 point. Plus le score ACQ-5 est haut, moins la maîtrise de l'asthme est bonne. Dans les deux essais cliniques, l'amélioration sur le plan du score ACQ-5 total la semaine 32 est plus grande dans le groupe du mépolizumab que dans le groupe du placebo (MENSA : différence moyenne de -0,44; IC à 95 % de -0,63 à -0,25; SIRIUS : différence moyenne de -0,52; IC à 95 % de -0,87 à -0,17).

Les patients illustrent les répercussions des symptômes de l'asthme par le nombre de visites aux urgences dans l'année écoulée et la diminution du rendement au travail ou à l'école. Dans les études MENSA et SIRIUS, la proportion d'exacerbations motivant une consultation aux urgences ou une consultation médicale est sensiblement la même dans les groupes du mépolizumab et du placebo, mais parce que le nombre d'exacerbations est plus grand dans les groupes du placebo que dans les groupes du mépolizumab (MENSA : 216 contre 116; SIRIUS : 68 contre 47), l'utilisation imprévue de ressources est plus grande dans les groupes du placebo. Quant à l'absentéisme à l'école ou au travail pour cause de symptômes de la maladie, les absences sont peu nombreuses et du même ordre dans les groupes du mépolizumab et du placebo des deux études, à l'exception de l'absentéisme au travail dans l'étude SIRIUS où le nombre moyen de jours d'absence est plus grand dans le groupe du placebo que dans le groupe du mépolizumab (5,7 contre 2,5).

Nous n'avons pas relevé d'essais cliniques comparant directement le mépolizumab à d'autres traitements de l'asthme grave lors de la recherche documentaire; le fabricant a présenté une comparaison de traitements indirecte pour évaluer l'efficacité relative du mépolizumab et de l'omalizumab dans la prise en charge de l'asthme grave chez des asthmatiques qui seraient admissibles aux deux traitements, à savoir des patients atteints d'asthme allergique avec hyperéosinophilie. Les résultats de la comparaison de traitements indirecte donnent à penser que [REDACTED]. Cependant, l'analyse souffre d'importantes lacunes et ses résultats sont ainsi empreints d'une grande incertitude. Il est donc impossible de se prononcer quant à l'efficacité et à l'innocuité comparatives du mépolizumab et de l'omalizumab dans le traitement de l'asthme grave.

### Effets néfastes

Dans l'étude MENSA, la proportion de patients rapportant un incident indésirable durant les 32 semaines de la période de traitement à double insu est respectivement de 78 % et de 83 % dans les groupes du mépolizumab et du placebo. Dans l'étude SIRIUS, 83 % des patients du groupe du mépolizumab et 92 % des patients du groupe du placebo font état d'un incident indésirable durant la période à double insu de traitement et de réduction de la dose du CSO de 24 semaines. La rhinopharyngite, la céphalée, l'infection des voies respiratoires supérieures, les symptômes d'asthme, la sinusite, la bronchite et la fatigue sont les incidents indésirables courants. L'incidence des exacerbations et de l'aggravation de l'asthme est plus élevée dans les groupes du placebo que dans les groupes du mépolizumab. Dans les deux essais cliniques, les patients aux prises avec un incident indésirable grave sont en plus grande proportion dans le groupe du placebo que dans le groupe du mépolizumab (MENSA : 14 % contre 8 %; SIRIUS : 18 % contre 1 %). L'exacerbation ou l'aggravation de l'asthme sont les incidents indésirables les plus fréquents. Dans l'étude MENSA, un patient du groupe du mépolizumab (< 1 %) et quatre patients du groupe du placebo (2 %) cessent le traitement pour cause d'effet indésirable. Dans l'étude SIRIUS, trois patients de chacun des groupes abandonnent le traitement pour cause d'effet indésirable. Il n'y a pas de tendance précise quant aux motifs d'abandon.

Les réactions au point d'injection sont peu nombreuses, mais légèrement plus fréquentes dans les groupes du mépolizumab que dans les groupes du placebo (MENSA : 9 % contre 3 %; SIRIUS : 6 % contre 3 %). Ces réactions sont d'intensité légère ou modérée. Les réactions allergiques systémiques sont peu fréquentes et en proportion semblable, voire identique, dans les groupes du mépolizumab et du placebo des deux essais cliniques (MENSA : 2 % dans les deux groupes; SIRIUS : 6 % contre 5 %). Dans l'étude MENSA, 3 % des patients des deux groupes présentent une infection grave, tandis que dans l'étude SIRIUS, ce sont 1 % des patients du groupe du mépolizumab et 6 % des patients du groupe du placebo. Pour ce qui est de l'infection opportuniste, elle est le lot de 2 % des patients du groupe du mépolizumab de l'essai clinique MENSA et de 2 % des patients du groupe du placebo de l'essai clinique SIRIUS. Il n'y a pas vraiment de différence entre les groupes du mépolizumab et du placebo en ce qui a trait aux troubles cardiaques, d'ailleurs peu fréquents (MENSA : 2 % contre 3 %; SIRIUS : 3 % contre 5 %). Trois patients du groupe du placebo (5 %) de l'étude SIRIUS présentent une tumeur maligne.

Les patients présents au terme des études MENSA et SIRIUS ont eu la possibilité de participer à une étude de prolongation de 52 semaines en mode ouvert (MEA115666, [REDACTED]) où tous les participants sont traités par le mépolizumab à raison de 100 mg SC toutes les 4 semaines. [REDACTED].

### Conclusion

Deux essais cliniques internationaux de phase 3, à double insu, comparatifs avec placebo, randomisés et parrainés par le fabricant satisfont les critères d'inclusion déterminés pour les besoins de la revue systématique. L'essai clinique MENSA (N = 576) est une étude de 32 semaines évaluant l'efficacité et l'innocuité du mépolizumab aux doses de 100 mg en injection sous-cutanée (SC) et de 75 mg en injection intraveineuse (IV) toutes les 4 semaines en tant que traitement d'appoint de l'AEG. L'essai SIRIUS (N = 135) est une étude de 24 semaines examinant dans quelle mesure le mépolizumab à raison de 100 mg SC toutes les 4 semaines réduit l'utilisation du corticostéroïde oral (CSO) dans le traitement de l'AEG. Les résultats de l'étude MENSA indiquent que le mépolizumab à la dose de 100 mg SC produit une diminution statistiquement significative du taux d'exacerbations d'importance clinique comparativement au placebo chez des patients asthmatiques, dont la numération des éosinophiles est  $\geq 150$  cellules/ $\mu\text{l}$  à la sélection ou  $\geq 300$  cellules/ $\mu\text{l}$  dans la dernière année, qui sont

traités par un corticostéroïde en inhalation à dose élevée et un ou d'autres médicaments indiqués dans le traitement de l'asthme. Les résultats de l'étude SIRIUS donnent à penser que le mepolizumab à la dose de 100 mg SC est associé à une plus grande probabilité de réduction de la dose quotidienne du CSO que le placebo chez des patients atteints d'AEG sous corticothérapie systémique à une dose allant de 5 mg à 35 mg par jour. En raison du plus grand nombre d'exacerbations dans les groupes du placebo que dans les groupes du mepolizumab, les premiers font un usage imprévu accru de ressources en soins de santé et de CSO. Rien ne distingue les groupes sur le plan des incidents indésirables, sauf les incidents indésirables liés à l'asthme qui touchent une plus grande proportion de patients dans les groupes du placebo que dans les groupes du mepolizumab. [REDACTED]

Nous n'avons pas relevé d'essais cliniques comparant directement le mepolizumab à d'autres traitements de l'asthme grave lors de la recherche documentaire; le fabricant a présenté une comparaison de traitements indirecte pour évaluer l'efficacité relative du mepolizumab et de l'omalizumab dans la prise en charge de l'asthme grave chez des asthmatiques qui seraient admissibles aux deux traitements. [REDACTED]

[REDACTED]. Cependant, l'analyse souffre d'importantes lacunes en raison du petit nombre d'études couvertes et ses résultats sont ainsi empreints d'une grande incertitude.

## SOMMAIRE DU PCEM SUR NUCALA

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS<sup>a</sup>

	MENSA (MEA115588)		SIRIUS (MEA115575)	
	Mépolizumab 100 mg SC (n = 194)	Placébo (n = 191)	Mépolizumab 100 mg SC (n = 69)	Placébo (n = 66)
<b>Exacerbations d'importance clinique — principal résultat d'intérêt de l'étude MENSA</b>				
Nombre de patients, n (%)	64 (33)	105 (55)	29 (42)	45 (68)
Nombre d'exacerbations	116	216	47	68
Taux d'exacerbations par an	0,83	1,74	1,44	2,12
Rapport de taux (IC à 95 %), valeur $P^b$	0,47 (0,35 à 0,64), < 0,001		0,68 (0,47 à 0,99)	
<b>Exacerbations nécessitant l'hospitalisation ou la consultation aux urgences</b>				
Nombre de patients, n (%)	11 (6)	24 (13)	3 (4)	7 (11)
Nombre d'exacerbations	20	33	3	9
Taux d'exacerbations par an	0,08	0,20	– <sup>c</sup>	–
Rapport de taux (IC à 95 %), valeur $P^b$	0,39 (0,18 à 0,83), $P = 0,015$		– <sup>c</sup>	
<b>Exacerbations nécessitant l'hospitalisation</b>				
Nombre de patients, n (%)	5 (3)	13 (7)	0	7 (11)
Nombre d'exacerbations	9	18	0	8
Taux d'exacerbations par an	0,03	0,10	– <sup>c</sup>	–
Rapport de taux (IC à 95 %), valeur $P^b$	0,31 (0,11 à 0,91), $P = 0,034^d$		– <sup>c</sup>	
<b>Réduction de la dose du CSO par rapport à la dose initiale, n (%) – principal résultat d'intérêt de l'étude SIRIUS</b>				
RC contre placébo (IC à 95 %), valeur $P^e$	PÉ	PÉ	2,39 (1,25 à 4,56), $P = 0,008$	
<b>Diminution de la dose quotidienne du CSO <math>\geq 50</math> %, n (%)</b>				
RC contre placébo (IC à 95 %), valeur $P^e$	PÉ	PÉ	2,26 (1,10 à 4,65), $P = 0,027$	
<b>Diminution de la dose quotidienne du CSO à <math>\leq 5</math> mg, n (%)</b>				
RC contre placébo (IC à 95 %), valeur $P^e$	PÉ	PÉ	2,45 (1,12 à 5,37), $P = 0,025$	
<b>Élimination du CSO, n (%)</b>				
RC contre placébo (IC à 95 %), valeur $P^e$	PÉ	PÉ	1,67 (0,49 à 5,75), $P = 0,414$	
<b>Réduction médiane en pourcentage de la dose quotidienne du CSO (%)</b>				
Différence moyenne (IC à 95 %), Valeur $P^f$			–30,0 (–66,7 à 0,0), $P = 0,007$	
<b>VEMS avant bronchodilatateur en ml</b>				
Moyenne initiale (ÉT)	1 730 (659,2)	1 860 (630,8)	1 897 (660,2)	2 005 (822,3)
Variation moyenne MC (ET)	183 (31,1)	86 (31,4)	111 (55,1)	–4 (56,5)
Différence (IC à 95 %), valeur $P^b$	98 (11 à 184), $P = 0,028^g$		114 (–42 à 271)	
<b>DEP matinal en l/min</b>				

## SOMMAIRE DU PCEM SUR NUCALA

	MENSA (MEA115588)		SIRIUS (MEA115575)	
	Mépolizumab 100 mg SC (n = 194)	Placébo (n = 191)	Mépolizumab 100 mg SC (n = 69)	Placébo (n = 66)
Moyenne initiale (ÉT)	255,3 (107,6)	277,0 (105,5)	284,7 (124,8)	311,9 (152,3)
Variation moyenne (ÉT)	29,5 (69,0)	1,8 (58,9)	19,1 (56,2)	4,1 (47,0)
<b>Score total SGRQ</b>				
Moyenne initiale (ÉT)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)	49,6 (17,8)	45,0 (18,4)
Variation moyenne MC (ET)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)	-8,8 (1,7)	-3,1 (1,7)
Différence (IC à 95 %), valeur $P^b$	-7,0 (-10,2 à -3,8), $P < 0,001^e$		-5,8 (-10,6 à -1,0)	
Amélioration $\geq 4$ points, n (%)	137 (71)	105 (55)	40 (58)	27 (41)
<b>Score total ACQ-5</b>				
Moyenne initiale (ÉT)	2,26 (1,27)	2,28 (1,19)	2,15 (1,27)	1,99 (1,18)
Variation moyenne MC (ET)	-0,94 (0,07)	-0,50 (0,07)	-0,61 (0,13)	-0,09 (0,13)
Différence (IC à 95 %) <sup>b</sup>	-0,44 (-0,63 à -0,25)		-0,52 (-0,87 à -0,17)	
<b>Effets néfastes</b>				
Patients subissant $> 0$ II, n (%)	152 (78)	158 (83)	57 (83)	61 (92)
Patients subissant $> 0$ IIG, n (%)	16 (8)	27 (14)	1 (1)	12 (18)
Patients qui ACEI, n (%)	1 ( $< 1$ )	4 (2)	3 (4)	3 (5)
<b>Effets néfastes notables, n (%)</b>				
Réaction au point d'injection	17 (9)	6 (3)	4 (6)	2 (3)
Réaction allergique systémique	3 (2)	4 (2)	4 (6)	3 (5)
Infection grave	6 (3)	5 (3)	1 (1)	4 (6)
Infection opportuniste	3 (2)	0	0	1 (2)
Trouble cardiaque	4 (2)	5 (3)	2 (3)	3 (5)
Tumeur maligne	0	0	0	3 (5)

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; ACQ-5 = Asthma Control Questionnaire 5; CSO = corticostéroïde oral; DEP = débit expiratoire de pointe; ET = erreur type; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; MC = par les moindres carrés; PÉ = pas évalué; RC = rapport de cotes; SC = injection sous-cutanée; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde.

<sup>a</sup>La variation moyenne est calculée à la fin de la période de traitement (32 semaines dans l'étude MENSA, 24 semaines dans l'étude SIRIUS).

<sup>b</sup>Modèle linéaire généralisé où les covariables dans l'étude SIRIUS sont le traitement, la région, le traitement d'entretien par CSO au début de l'étude, le nombre d'exacerbations dans l'année écoulée et la gravité de la maladie au début de l'étude (% du VEMS prévu) et où les covariables dans l'étude MENSA sont le traitement, la région, la durée d'utilisation du CSO au début de l'étude ( $< 5$  ans ou  $\geq 5$  ans) et la dose initiale du CSO.

<sup>c</sup>Nombre d'événements trop bas pour exécuter l'analyse.

<sup>d</sup>Compte rendu descriptif, ce paramètre succédant à un paramètre non statistiquement significatif selon la hiérarchie des analyses.

<sup>e</sup>Régression logistique binaire où les covariables sont le groupe d'intervention, la région, la durée d'utilisation du CSO au début de l'étude ( $< 5$  ans ou  $\geq 5$  ans) et la dose initiale du CSO.

<sup>f</sup>Différence médiane et IC calculés selon la méthode d'estimation de Hodges-Lehman; valeur P calculée selon le test de Wilcoxon; données manquantes imputées d'après la réduction minimale en pourcentage de la dose du CSO.

<sup>g</sup>Modèle de risques proportionnels de Cox où les covariables sont celles mentionnées dans la note b.

Sources : rapports d'étude clinique MENSA<sup>1</sup> et SIRIUS<sup>2</sup>