



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

Novembre 2016

<b>Médicament</b>	lévofloxacine en solution pour inhalation (Quinsair)
<b>Indication</b>	Le traitement de l'infection pulmonaire chronique à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez la personne de 18 ans ou plus atteinte de fibrose kystique
<b>Demande d'inscription</b>	Conformément à l'indication
<b>Forme pharmaceutique</b>	Solution pour inhalation à 240 mg/2,4 ml (100 mg/ml)
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 9 juin 2015 (avis de conformité initial) Le 5 janvier 2016 (transfert du DIN)
<b>Fabricant(s)</b>	Raptor Pharmaceutical

**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 du 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, 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.

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 *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

**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.

## SOMMAIRE

L'infection bronchique chronique de nature bactérienne, due notamment à *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), est le lot de près de la moitié des personnes de 18 ans ou plus atteintes de fibrose kystique (FK). Dans cette maladie, le déclin de la fonction pulmonaire est plus rapide en présence d'une infection chronique à *P. aeruginosa*. Cette infection représente la principale cause de morbidité et de mortalité accrues chez les patients atteints de FK. Les estimations veulent qu'un enfant né au Canada sur 3 600 soit atteint de FK. Plus de 4 000 Canadiens et Canadiennes, des enfants, des adolescents et des adultes, fréquentent les cliniques spécialisées dans le traitement de la FK. La prévalence de l'infection à *P. aeruginosa* parmi les Canadiens atteints de FK était estimée à 43 % en 2013<sup>1</sup>.

Des antibiotiques en inhalation, dont la tobramycine et l'aztréonam, sont utilisés dans le traitement de longue durée pour diminuer la présence bactérienne et l'inflammation. Le semi-hydrate de lévofloxacine en solution pour inhalation (LSI) (Quinsair) est un antibiotique de la famille des fluoroquinolones actif contre la bactérie *P. aeruginosa*. La présente revue systématique a pour objectif d'évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de la LSI dans le traitement de la FK chez le patient de 18 ans ou plus aux prises avec une infection pulmonaire chronique due à *P. aeruginosa*.

Indication à l'étude
La prise en charge de la fibrose kystique chez le patient de 18 ans ou plus présentant une infection pulmonaire chronique due à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Critères de remboursement demandés par le promoteur
Conformément à l'indication

### Résultats et interprétation

#### Études retenues

Trois essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) satisfont les critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique : MPEX-204 (N = 151)<sup>2</sup>, MPEX-207 (N = 330)<sup>3</sup> et MPEX-209 (N = 282)<sup>4</sup>. Les essais cliniques MPEX-204 et 207 sont des études de supériorité à double insu, tandis que l'essai clinique MPEX-209 est une étude de non-infériorité en mode ouvert. Essai clinique de phase II, de détermination de la dose, l'étude MPEX-204 compare la LSI à trois doses (120 mg une fois par jour, 240 mg une fois par jour et 240 mg deux fois par jour) et le placebo, administrés pendant 28 jours, sur les plans de l'efficacité, de l'innocuité et de la tolérabilité. L'essai clinique de phase III MPEX-207 (N = 330) évalue l'efficacité et l'innocuité de la LSI à raison de 240 mg deux fois par jour pendant 28 jours (N = 220) comparativement au placebo (N = 110). Enfin, l'essai clinique MPEX-209 (N = 282) compare, sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité, la LSI à la dose de 240 mg deux fois par jour (N = 189) et la tobramycine en solution pour inhalation (TSI) à raison de 300 mg deux fois par jour (N = 93) durant trois cycles d'une période d'antibiothérapie suivie d'une période sans antibiothérapie.

Les principaux paramètres d'intérêt dans les essais cliniques sont les résultats de l'examen microbiologique du crachat pour l'étude MPEX-204, le délai d'exacerbation pulmonaire pour l'étude MPEX-207 et la variation du volume expiratoire maximal par seconde initial pour l'étude MPEX-209. Les paramètres d'intérêt secondaire sont l'administration systémique ou par inhalation d'un antimicrobien contre le *Pseudomonas*, la qualité de vie liée à la santé évaluée selon le questionnaire révisé sur la fibrose kystique (CFQ-R), les hospitalisations, les activités de la vie quotidienne entravées et

la variation du poids. Les principales analyses de l'efficacité sont effectuées au terme de 28 jours de traitement dans les trois essais cliniques.

### **Efficacité**

Les essais cliniques ne rapportent pas de décès.

Pour les besoins de la revue systématique du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMETS, l'évolution de la maladie est évaluée en fonction de la variation du pourcentage de la valeur prévue du VEMS (pvpVEMS) initial. La LSI produit une plus grande amélioration sous l'angle de la variation du pvpVEMS en 28 jours que le placebo dans les études MPEX-204 et 207 : différence moyenne par les moindres carrés (MC) respective de 10,9 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 4,6 % à 17,3 %; variation relative, la variation absolue n'est pas analysée) et de 1,31 % (IC à 95 % de 0,27 % à 2,34 %; variation absolue) ou de 2,42 % (IC à 95 % de 0,53 % à 4,31 %; variation relative). Toutefois, la prudence s'impose dans l'interprétation des constatations de l'étude MPEX-207, car l'analyse statistique s'est arrêtée à un ordre supérieur de comparaison conformément au plan d'analyse hiérarchique; l'étude MPEX-204 n'a pas appliqué d'analyse hiérarchique comme ajustement devant l'amplification possible de l'erreur de type 1. L'analyse du sous-groupe des adultes de l'étude MPEX-207 révèle que la différence entre la LSI et le placebo n'est plus statistiquement significative. Dans l'étude MPEX-209, l'analyse principale (variation relative du pvpVEMS) et l'analyse secondaire (variation absolue du pvpVEMS) mettent en relief la non-infériorité de la LSI par rapport à la TSI en vertu de la marge de non-infériorité de -4 %; la différence moyenne MC entre les groupes au terme de 28 jours de traitement est de 1,86 % (IC à 95 % de -0,66 % à 4,39 %) pour ce qui est de la variation relative et de 1,04 % (IC à 95 % de -0,21 % à 2,30 %) pour ce qui est de la variation absolue. Les résultats des analyses par sous-groupe d'adultes concordent avec ceux de l'analyse principale. Le PCEM n'a pas relevé de documentation publiée au sujet de l'écart minimal d'importance clinique dans la variation du pvpVEMS (absolue ou relative) dans la FK. Le clinicien expert consulté pour les besoins de la revue systématique estime que le bénéfice clinique découlant de la variation du pvpVEMS de l'ampleur observée dans les trois études évaluant la LSI est incertain.

Les études MPEX-207 et MPEX-209 font état de l'exacerbation pulmonaire. Dans la première, les épisodes d'exacerbation sont plus nombreux avec la LSI qu'avec le placebo, mais la différence n'est pas statistiquement significative. Dès lors, toutes les analyses secondaires de cette étude sont considérées comme étant de nature exploratoire conformément au plan d'analyse statistique hiérarchique établi au préalable pour tenir compte de l'amplification de l'erreur de type 1 découlant de la multiplicité des comparaisons. Des analyses par sous-groupe des adultes indiquent que les épisodes d'exacerbation sont statistiquement plus nombreux avec la TSI qu'avec le placebo; le rapport des risques instantanés est de 1,62 (1,12 à 2,33). Dans l'étude MPX-209, les épisodes sont moins nombreux avec la LSI qu'avec la TSI, mais la différence entre les deux médicaments n'est pas statistiquement significative ni dans l'analyse principale ni dans l'analyse par sous-groupe des adultes.

Les patients traités par la LSI voient leur qualité de vie liée à la santé s'améliorer en 28 jours dans une plus grande proportion que les patients prenant le placebo selon les notes au questionnaire CFQ-R, mais la différence entre la LSI et le placebo n'est pas statistiquement significative. Toutefois, dans l'étude MPEX-209, l'amélioration en 28 jours dont jouissent les patients traités par la LSI selon les notes au questionnaire CFQ-R est statistiquement significative comparativement à ce qui est observé avec la TSI (1,88 contre -1,31); la différence moyenne MC est de 3,19 points (IC à 95 % de 0,05 à 6,32).

Les études MPEX-207 et 209 examinent les paramètres de l'hospitalisation, de l'absentéisme au travail ou à l'école et de l'incapacité à exécuter des activités de la vie quotidienne. Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre la LSI et le placebo ou la TSI à ce propos.

La comparaison de traitements indirecte (métaanalyse en réseau) présentée par le fabricant évalue l'efficacité et l'innocuité comparatives de la LSI, de la tobramycine, de l'aztréonam et de la colistine en inhalation sous plusieurs aspects, mais pas l'exacerbation pulmonaire, à la 4<sup>e</sup> et à la 24<sup>e</sup> semaine des ECR. Selon le clinicien expert consulté, l'analyse des données de la 24<sup>e</sup> semaine est plus pertinente que celle des données de la 4<sup>e</sup> semaine; les deux métaanalyses en réseau sont résumées dans le rapport d'examen clinique. Les preuves de nature indirecte donnent à penser que la LSI n'est pas statistiquement différente de la tobramycine, de l'aztréonam et de la colistine en inhalation sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité dans le traitement de l'infection pulmonaire chronique à *P. aeruginosa* chez la personne atteinte de FK. Cependant, les nombreuses limites importantes font qu'il est difficile de conclure à l'absence de différence d'effet thérapeutique entre les antibiotiques en inhalation, notamment le fait que les trois principales hypothèses de la métaanalyse en réseau — homogénéité, transitivité et cohérence — ne se vérifient pas ni ne sont traitées de manière claire et explicite, et les analyses sont limitées par les données disponibles.

### Effets néfastes

Dans l'étude MPEX-204, 84,6 % des patients traités par la LSI et 75,7 % des patients prenant le placebo subissent des incidents indésirables. Dans l'étude MPEX-207, ce sont 97,7 % des patients du groupe de la LSI et 98,2 % des patients du groupe du placebo. Enfin, dans l'étude MPEX-209, ce sont 98,2 % des patients du groupe de la LSI et 96,9 % des patients du groupe de la TSI.

Dans les études MPEX-204 et MPEX-207, la proportion d'incidents indésirables graves est semblable pour ce qui est de la LSI et du placebo : respectivement 8 % contre 10,8 % et 9,6 % contre 10 %. Dans l'étude MPEX-209, les incidents indésirables graves sont en moins grande proportion avec la LSI (22 %) qu'avec la TSI (32,2 %). L'aggravation de la maladie constitue l'incident indésirable grave le plus courant dans les trois essais cliniques.

Dans l'étude MPEX-204, les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont moins nombreux avec la LSI qu'avec le placebo (5,1 % contre 10,8 %). C'est l'inverse toutefois dans les études MPEX-207 et 209 où les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont plus fréquents dans les groupes de la LSI que dans le groupe du placebo (5 % contre 1,8 %) et que dans le groupe de la TSI (6,3 % contre 1,1 %).

### Place du médicament dans le traitement<sup>1</sup>

La lévofloxacine constitue une option thérapeutique de rechange dans le traitement de l'infection pulmonaire chronique à *P. aeruginosa* chez l'adulte atteint de FK. Le clinicien expert consulté par le PCEM est d'avis que, bien que rien n'indique précisément la place de la lévofloxacine dans cette indication en pratique clinique, elle sera probablement réservée au traitement de deuxième intention lorsque la tobramycine ne parviendra pas à maîtriser les symptômes et à maintenir la fonction pulmonaire, en particulier si la culture in vitro des expectorations révèle une résistance à la tobramycine. Il estime qu'il sera aisé de cerner les patients admissibles au traitement sur la foi des symptômes, de la fonction pulmonaire et des résultats de la culture, évalués chaque fois aux nombreuses consultations médicales dans l'année. Ainsi, la lévofloxacine comblera un besoin

---

<sup>1</sup>De l'avis du clinicien expert consulté par les examinateurs du PCEM pour les besoins de la présente revue systématique.

thérapeutique chez les adultes atteints de FK présentant une infection à *P. aeruginosa* pour qui la longévité repose essentiellement sur le maintien de la fonction pulmonaire.

### Conclusion

La revue systématique du PCEM couvre deux ECR comparatifs avec placebo et un ECR comparatif avec la TSI qui examinent l'innocuité et l'efficacité comparatives de la LSI et du placebo ou de la TSI dans le traitement de l'infection pulmonaire chronique à *P. aeruginosa* chez des patients atteints de FK. La LSI produit une plus grande augmentation du pourcentage de la valeur prévue du VEMS en 28 jours que ne le fait le placebo (deux ECR), et elle se révèle non inférieure à la TSI en 28 jours de traitement. Toutefois, les épisodes d'exacerbation pulmonaire sont numériquement plus fréquents avec la LSI qu'avec le placebo, mais numériquement moins fréquents qu'avec la TSI. Des points de vue du questionnaire CFQ-R, de l'hospitalisation, de l'absentéisme à l'école ou au travail et de l'exécution des activités courantes, que ce soit au terme de 28 ou de 56 jours de traitement, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la LSI et le placebo ou la TSI.

La LSI est en général bien tolérée par les patients des essais cliniques dont il est question ici, comme en témoigne le fait que plus de 88 % des patients traités par le médicament sont présents au terme des essais. La toux, l'augmentation des expectorations, l'hypersécrétion dans les sinus paranasaux et la dysgueusie sont des effets indésirables plus fréquents avec la LSI qu'avec la TSI ou le placebo.

La comparaison de traitements indirecte présentée par le fabricant donne à penser qu'il n'y a pour ainsi dire pas de différence entre la lévofloxacine et d'autres antibiotiques en inhalation actifs contre le *Pseudomonas* sur la foi de l'absence de différence statistique dans la plupart des comparaisons; plusieurs limites importantes rendent cette conclusion incertaine.

## SOMMAIRE DU PCEM SUR QUINSAIR

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES PRINCIPAUX RÉSULTATS

	MPEX-204		MPEX-207		MPEX-209	
	Placébo	LSI 240 mg b.i.d.	Placébo	LSI 240 mg b.i.d.	TSI 300 mg b.i.d.	LSI 240 mg b.i.d.
<b>N</b>	37	39	110	220	93	189
<b>Variation relative du pourcentage de la valeur prévue du VEMS (pvpVEMS) en 28 jours</b>						
• N	37	37	109	218	93	189
• Moyenne MC (ET)	-2,39 (2,370) <sup>a</sup>	8,55 (2,358) <sup>a</sup>	0,43 (0,568) <sup>b</sup>	1,73 (0,471) <sup>b</sup>	0,38 (1,262) <sup>a</sup>	2,24 (1,019) <sup>a</sup>
• DM MC [IC à 95 %]; valeur P	10,94 <sup>a</sup> [4,63 à 17,25]; 0,0008		1,31 <sup>b</sup> [0,27 à 2,34]; 0,0137		1,86 <sup>a</sup> [-0,66 à 4,39]; 0,1481	
<b>Délai de première exacerbation aiguë en 28 jours de traitement</b>						
• N (%)	Pas indiqué		52 (47,3 %)	122 (55,5 %)	62 (66,7 %)	111 (58,7 %)
• [IC à 95 %]; valeur P			1,33 [0,96 à 1,84]; 0,0715		0,78 [0,57 à 1,07]; 0,1542	
<b>Variation de la note à l'échelle CFQ-R en 28 jours</b>						
• N	37	37	108	218	92	186
• Moyenne MC (ET) <sup>a</sup>	-0,44 (2,72)	4,06 (2,69)	4,66 (1,37)	4,94 (1,12)	-1,31 (1,58)	1,88 (1,28)
• DM MC (IC à 95 %); valeur P	4,50 [-2,68 à 11,67]; 0,2174		0,28 [-2,30 à 2,85]; 0,8335		3,19 [0,05 à 6,32]; 0,0463	
<b>Temps écoulé avant le premier jour d'école/de travail/d'activité manqué en raison de l'aggravation de l'état respiratoire</b>						
• N (%)	Pas indiqué		18 (16,4 %)	28 (12,7 %)	5 (5,4 %)	14 (7,4 %)
• RRI [IC à 95 %]; valeur P			0,77 [0,43 à 1,40]; 0,4042		1,54 [0,55 à 4,32]; 0,3969	
<b>Délai d'hospitalisation pour cause d'aggravation de l'état respiratoire</b>						
• N (%)	Pas indiqué		10 (9,1 %)	16 (7,3 %)	10 (10,8 %)	13 (6,9 %)
• RRI [IC à 95 %]; valeur P			0,82 [0,37 à 1,81]; 0,4902		0,82 [0,35 à 1,93]; 0,6823	
<b>Patients subissant &gt; 0 IIAT</b>						
• N (%)	28 (75,7 %)	33 (84,6 %)	108 (98,2 %)	214 (97,7 %)	31 (96,9 %)	55 (98,2 %)
<b>IIAT les plus fréquents, N (%)</b>						
• Toux	3 (8,1 %)	0	51 (46,4 %)	124 (56,6 %)	15 (46,9 %)	37 (66,1 %)
• Aggravation de la maladie	0	0	45 (40,9 %)	95 (43,4 %)	19 (59,4 %)	30 (53,6 %)
• Augmentation des expectorations	Pas indiqué		42 (35,2 %)	91 (41,6 %)	14 (43,5 %)	31 (55,4 %)
• Congestion respiratoire	2 (5,4 %)	2 (5,1 %)	39 (35,5 %)	67 (30,6 %)	13 (40,6 %)	20 (35,7 %)
• Dysgueusie	18 (48,6 %)	13 (33,3 %)	0 (0 %)	77 (35,2 %)	0 (0,0 %)	9 (16,1 %)
<b>Patients subissant &gt; 0 IIG</b>						
• N (%)	4 (10,8 %)	9 (8 %)	11 (10,0 %)	21 (9,6 %)	29 (32,2 %)	40 (22,0 %)
<b>IIG les plus fréquents</b>						
• Aggravation de la maladie	3 (8 %)	7 (6 %)	11 (10,0 %)	15 (6,8 %)	24 (26,7 %)	31 (17,0 %)
<b>ACEI, N (%)</b>	4 (10,8 %)	2 (5,1 %)	2 (1,8 %)	11 (5,0 %)	1 (1,1 %)	12 (6,3 %)
<b>Décès, N (%)</b>	0	0	0	0	0	0

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; b.i.d. = deux fois par jour; CFQ-R = Cystic fibrosis quality of life—respiratory domain; DM = différence moyenne; ET = erreur type; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; IIAT = incident indésirable apparu au traitement; IIG = incident indésirable grave; LSI = lévofloxacine en solution pour inhalation; MC = par les moindres carrés; RRI = rapport des risques instantanés; TSI = tobramycine en solution pour inhalation.

<sup>a</sup>Variation relative par rapport à la valeur initiale.

<sup>b</sup>Variation absolue par rapport à la valeur initiale.

Sources : rapports d'étude clinique<sup>2-4</sup>