



ACMTS

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

Octobre 2016

<b>Médicament</b>	reslizumab (Cinqair)
<b>Indication</b>	CINQAIR <sup>MC</sup> (reslizumab) est indiqué en appoint au traitement d'entretien de l'asthme éosinophile grave chez l'adulte dont la maladie n'est pas maîtrisée par un corticostéroïde en inhalation à une dose intermédiaire ou élevée et par un autre antiasthmatique (p. ex. un bêta agoniste à longue durée d'action [BALA]) et dont la numération sanguine des éosinophiles est $\geq 400$ cellules/ $\mu\text{l}$ à l'instauration du traitement.
<b>Demande d'inscription</b>	Conformément à l'indication
<b>Forme pharmaceutique</b>	Concentré de solution pour perfusion intraveineuse en flacons à 10 mg/ml
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 20 juillet 2016
<b>Fabricant(s)</b>	Teva Canada Innovation

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

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<sup>1,2</sup>. La maladie se manifeste en général par les symptômes paroxystiques ou persistants que sont 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 (p. ex., l'exercice physique, l'infection respiratoire virale, des allergènes, des irritants ou des gaz)<sup>2</sup>. 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<sup>3</sup>. L'asthme grave peut avoir d'énormes répercussions au jour le jour sur les patients en entravant l'activité physique, en diminuant le rendement au travail ou à l'école, en restreignant les interactions sociales, en entraînant de la stigmatisation, sans compter que le patient peut avoir à consulter fréquemment un médecin ou à se rendre aux urgences.

Le reslizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4κ qui se lie à l'interleukine 5 (IL-5) humaine; il s'ensuit une baisse de la production et de la survie des éosinophiles. Santé Canada a autorisé la commercialisation du reslizumab en appoint au traitement d'entretien de l'asthme éosinophile grave chez l'adulte lorsque la maladie est mal maîtrisée par un corticostéroïde en inhalation (CSI) à une dose intermédiaire ou élevée et un autre antiasthmatique (p. ex. bêta agoniste à longue durée d'action [BALA]) et que la numération sanguine des éosinophiles est  $\geq 400$  cellules/ $\mu\text{l}$  à l'instauration du traitement. La posologie recommandée est de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse (IV) toutes les quatre semaines<sup>4</sup>.

Indication à l'étude
En appoint au traitement d'entretien de l'asthme éosinophile grave chez l'adulte dont la maladie est mal maîtrisée par un CSI à dose intermédiaire ou élevée et un autre antiasthmatique (p. ex. un BALA) et dont la numération sanguine des éosinophiles est $\geq 400$ cellules/ $\mu\text{l}$ à l'instauration du traitement.
Critère d'inscription demandé par le promoteur
Conformément à l'indication

L'objectif de la revue systématique consiste à examiner les effets bénéfiques et les effets néfastes du reslizumab dans le traitement de l'asthme éosinophile grave chez l'adulte dont les symptômes ne sont pas maîtrisés par un CSI à dose intermédiaire ou élevée et un autre antiasthmatique, et dont la numération sanguine des éosinophiles est  $\geq 400$  cellules/ $\mu\text{l}$ .

## Résultats et interprétation

### Études retenues

Quatre essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) à double insu sont conformes aux critères d'inclusion : deux essais cliniques pivots identiques de 52 semaines (études 3082 et 3083) et deux essais cliniques à l'appui de 16 semaines (études 3081 et 3084). Tous comparent le reslizumab à raison de 3 mg/kg IV toutes les 4 semaines au placebo. L'étude 3081 évalue également le reslizumab à la dose de 0,3 mg/kg; la revue systématique fait abstraction de ce groupe. Dans tous les essais cliniques, les participants sont des patients dont l'asthme n'est pas maîtrisé par un CSI à dose intermédiaire ou élevée et, pour certains, par un ou d'autres antiasthmatiques; ces médicaments sont maintenus durant la période de traitement à double insu. Trois des essais cliniques comptent des participants dont la numération sanguine des éosinophiles est élevée ( $\geq 400$  cellules/ $\mu\text{l}$ ).

Les essais cliniques pivots ont pour objectif d'évaluer l'efficacité du reslizumab du point de vue de la fréquence des exacerbations en un an de traitement. Les études 3082 et 3083 comptent respectivement 489 et 464 participants à l'asthme non maîtrisé et à la numération des éosinophiles élevée répartis de manière aléatoire dans les groupes d'intervention. L'objectif de l'étude 3081 consiste à évaluer l'efficacité du reslizumab comparativement au placebo sur le plan de la variation du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) chez ses participants (N = 315) à l'asthme non maîtrisé et à la numération des éosinophiles élevée. L'étude 3084 examine la variation du VEMS en fonction du taux d'éosinophiles initial chez des patients à l'asthme non maîtrisé (reslizumab : N = 398; placebo : N = 98).

L'âge moyen des participants va de 43,0 à 47,5 ans. Pour la majorité, les participants sont des femmes (55 % à 66 %), ils sont de race blanche (65 % à 85 %) et ils sont atteints d'asthme depuis 18 à 26 ans en moyenne. Dans les essais cliniques pivots, les participants ont connu de 1,9 à 2,1 épisodes d'exacerbation en moyenne au cours de l'année précédente (fourchette v v v v v v v v v v), alors que de 54 % à 57 % des patients de l'étude 3081 et de 38 % à 42 % des patients de l'étude 3084 ont subi une exacerbation dans l'année écoulée.

Les preuves sont limitées en raison de l'absence d'essais cliniques comparatifs avec traitement de référence et d'études examinant l'innocuité et l'efficacité plus longtemps qu'un an.

### **Efficacité**

Dans les essais cliniques pivots de 52 semaines, les patients traités par le reslizumab traversent moins d'épisodes d'exacerbation correspondant aux critères cliniques de la nécessité d'une corticothérapie systémique pendant  $\geq 3$  jours, de l'hospitalisation, de la visite aux urgences ou de la consultation médicale aux fins de traitement que les patients prenant le placebo (étude 3082 : 38 % contre 54 %; étude 3083 : 25 % contre 45 %) (voir le TABLEAU 1). La différence entre les groupes d'intervention quant à la fréquence des exacerbations jugées comme telles est statistiquement significative et importante sur le plan clinique selon le clinicien expert consulté pour les besoins de la revue systématique; le rapport de taux ajusté pour le reslizumab contre le placebo est de 0,50 avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % de 0,37 à 0,67 dans l'étude 3082, et de 0,41 avec un IC à 95 % de 0,28 à 0,59 dans l'étude 3083. Les rapports de taux sont semblables pour ce qui est de la réduction des épisodes d'exacerbation nécessitant une corticothérapie systémique ou une corticothérapie orale; toutefois, ces paramètres ne sont pas couverts par le plan d'analyse statistique hiérarchique. Le délai de première exacerbation est statistiquement plus long avec le reslizumab qu'avec le placebo; le rapport des risques instantanés ajusté (IC à 95 %) est de 0,58 (0,44 à 0,75) dans l'étude 3082 et de 0,49 (IC à 95 % de 0,35 à 0,67) dans l'étude 3083.

Par contre, l'importance clinique des différences observées dans les essais cliniques pivots sur le plan de la qualité de vie, des symptômes de l'asthme et de la fonction pulmonaire est incertaine. Même si elles sont statistiquement significatives, les différences entre les groupes quant au changement noté la semaine 16 au questionnaire Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), au questionnaire Asthma Control Questionnaire-7 (ACQ-7), à l'indice Asthma Symptoms Utility Index (ASUI) et au VEMS ne dépassent pas l'écart minimal d'importance clinique établi pour ces paramètres (voir le TABLEAU 1). La différence entre le reslizumab et le placebo quant à la variation du VEMS en 16 semaines par rapport à la valeur initiale est modeste dans les essais cliniques d'appui (différence moyenne ajustée [DM ajustée] de [REDACTED]) et dans les essais cliniques pivots (DM ajustée de 0,07 à 0,10 l). Dans les essais cliniques pivots, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes pour ce qui est de l'utilisation de bêtas agonistes à courte durée d'action [BACA], et la variation du taux sanguin d'éosinophiles par rapport à la valeur initiale n'est pas statistiquement significative parce que le

paramètre analysé précédemment selon le plan d'analyse statistique hiérarchique n'est pas statistiquement significatif.

Nous n'avons pas relevé d'essais cliniques comparant directement le reslizumab à d'autres médicaments indiqués dans le traitement de l'asthme éosinophile ou allergique grave. Le fabricant a présenté une comparaison de traitements indirecte examinant l'efficacité et l'innocuité du reslizumab, du mépolizumab et de l'omalizumab dans le traitement de l'asthme modéré ou grave mal maîtrisé. La métaanalyse en réseau, qui regroupe les données de 25 ECR en mode ouvert ou à double insu, ne décèle pas de différences statistiquement significatives entre les médicaments quant à la fréquence des exacerbations, aux symptômes de l'asthme, à la qualité de vie ou à la fonction pulmonaire. Elle compte un certain nombre de sources d'hétérogénéité, dont des différences sur le plan de la gravité et du type d'asthme (éosinophile ou allergique), de la définition de l'exacerbation et de la durée du suivi dans les études retenues. Quatre ECR sur l'omalizumab sont en mode ouvert, ce qui peut biaiser le compte rendu de paramètres subjectifs et des incidents indésirables.

### **Effets néfastes**

La majorité des patients ont rapporté un incident indésirable à tout le moins durant les essais cliniques (essais cliniques pivots de 52 semaines : 76 % à 87 %; essais cliniques de 16 semaines : 55 % à 74 %) (voir le Tableau 2). L'asthme, la rhinopharyngite, l'infection des voies respiratoires supérieures et la céphalée sont les incidents indésirables les plus courants. Les symptômes d'asthme sont plus fréquents dans le groupe du placebo (19 % à 52 %) que dans le groupe du reslizumab (13 % à 40 %), et ce, de toutes les études.

Dans les essais cliniques pivots de 52 semaines, des incidents indésirables graves sont rapportés plus fréquemment dans le groupe du placebo (10 % à 14 %) que dans le groupe du reslizumab (8 % à 10 %); dans les essais cliniques de 16 semaines, 1 % à 4 % des patients prenant le placebo et 4 % des patients traités par le reslizumab font état d'un incident indésirable grave. La fréquence des abandons de traitement pour cause d'effets indésirables va de 2 % à 7 % dans les groupes du reslizumab et de 3 % à 12 % dans les groupes du placebo. L'étude de prolongation en mode ouvert (étude 3085) ne mentionne rien d'autre sur le plan de l'innocuité que ce qui a été observé dans les essais cliniques à double insu.

Cinq patients ont présenté une réaction anaphylactique, tous des patients répartis de manière aléatoire dans un groupe du reslizumab. Trois des réactions se sont produites durant la perfusion de reslizumab ou peu après, et l'on a cessé le traitement par le reslizumab chez ces patients.

### **Conclusion**

Le reslizumab en appoint au traitement est associé à une réduction statistiquement significative et d'importance clinique de la fréquence des exacerbations de l'asthme sur une période d'un an, comparativement au placebo, chez des patients atteints d'asthme éosinophile dont la maladie n'est pas maîtrisée par un CSI à une dose intermédiaire ou élevée et, pour la plupart d'entre eux, par un autre antiasthmatique. Toutefois, l'on n'observe pas de différences importantes sur le plan clinique entre le reslizumab et le placebo quant aux symptômes de l'asthme, à la qualité de vie ou à la fonction pulmonaire (mesurés selon les questionnaires ACQ-7, ASUI et AQLQ, et le VEMS). Les deux ECR pivots à double insu ne décèlent pas de différence entre les traitements relativement à l'utilisation de secours d'un BACA.

Des patients traités par le reslizumab ont manifesté une réaction anaphylactique grave. Comme les ECR ne sont pas conçus pour détecter les incidents indésirables rares ou peu fréquents, et que le reslizumab

fait partie d'une nouvelle classe de médicaments au mécanisme d'action unique, il faudra plus de données pour en déterminer l'innocuité à long terme.

Il n'y a pas de preuves issues d'une comparaison directe entre le reslizumab et d'autres médicaments indiqués dans le traitement de l'asthme éosinophile ou allergique. Des preuves de nature indirecte laissent entrevoir l'absence de différences d'efficacité importantes entre le reslizumab et le mépolizumab à la dose de 100 mg. On ne peut se prononcer quant à l'efficacité relative du reslizumab et de l'omalizumab, car la comparaison de traitements indirecte ne se limite pas à la « population commune » — les patients atteints d'asthme allergique avec hyperéosinophilie, admissibles au traitement par l'un ou l'autre des médicaments. Nous ne savons rien encore de l'efficacité et de l'innocuité du reslizumab au-delà d'un an de traitement.

## SOMMAIRE DU PCEM SUR CINQAIR

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS SUR L'EFFICACITÉ

RÉSULTAT / GROUPE D'INTERVENTION	N	PATIENTS SUBISSANT ≥1 INCIDENT, N (%)	TAUX D'EXACERBATION AJUSTÉ (IC À 95 %) <sup>A</sup>		RAPPORT DE TAUX AJUSTÉ (IC À 95 %) VALEUR P
<b>EXACERBATION DE L'ASTHME <sup>B</sup></b>					
<b>ÉTUDE 3082</b>					
PLACÉBO	244	132 (54)	1,8 (1,4 à 2,4)		0,50 (0,37 à 0,67) P < 0,0001
RESLIZUMAB	245	92 (38)	0,9 (0,7 à 1,2)		
<b>ÉTUDE 3083</b>					
PLACÉBO	232	105 (45)	2,1 (1,3 à 3,4)		0,41 (0,28 à 0,59) P < 0,0001
RESLIZUMAB	232	59 (25)	0,9 (0,5 à 1,3)		
RÉSULTATS / ÉTUDE / GROUPE D'INTERVENTION	N	MOYENNE INITIALE (ÉT)	N	VARIATION MOYENNE MC DE LA VALEUR INITIALE EN 16 SEMAINES (ET)	DIFFÉRENCE MOYENNE AJUSTÉE AVEC PLACÉBO (IC À 95 %) VALEUR P
<b>SCORE AQLQ</b>					
<b>ÉTUDE 3082</b>					
PLACÉBO	242	4,16 (1,09)	229	0,70 (vvvv)	0,24 (0,05 à 0,43) P = 0,014
RESLIZUMAB	243	4,30 (1,12)	228	0,93 (vvvv)	
<b>ÉTUDE 3083</b>					
PLACÉBO	231	4,22 (1,08)	216	0,78 (vvvv)	0,21 (0,03 à 0,39) P = 0,026
RESLIZUMAB	229	4,35 (1,02)	213	0,99 (vvvv)	
<b>SCORE ACQ-7</b>					
<b>ÉTUDE 3082</b>					
PLACÉBO	244	2,76 (0,88)	241	-0,68 (vvvv)	-0,27 (-0,40 à -0,13) P = 0,0001
RESLIZUMAB	245	2,66 (0,85)	242	-0,94 (vvvv)	
<b>ÉTUDE 3083</b>					
PLACÉBO	232	2,61 (0,79)	228	-0,66 (vvvv)	-0,20 (-0,33 à -0,07) P = 0,003
RESLIZUMAB	232	2,57 (0,89)	230	-0,86 (vvvv)	
<b>VEMS (EN L)</b>					
<b>ÉTUDE 3082</b>					
PLACÉBO	244	1,93 (0,79)	228	0,14 (vvvv)	0,07 (0,001 à 0,14) P = 0,048
RESLIZUMAB	245	1,89 (0,73)	232	0,21 (vvvv)	
<b>ÉTUDE 3083</b>					
PLACÉBO	232	2,00 (0,67)	214	0,12 (vvvv)	0,10 (0,02 à 0,18) P = 0,011
RESLIZUMAB	232	2,13 (0,78)	214	0,22 (vvvv)	
<b>ÉTUDE 3081</b>					
PLACÉBO	105	2,22 (vvvv)	84	0,14 (0,06)	0,17 (0,04 à 0,29) P = 0,012
RESLIZUMAB	103	2,17 (vvvv)	91	0,30 (0,06)	
<b>ÉTUDE 3084</b>					
<b>TOUTE LA POPULATION</b>					
PLACÉBO	97	2,17 (vvvv)	83	0,19 (vvvv)	0,07 (-0,03 à 0,17) P = 0,17 <sup>c</sup>
RESLIZUMAB	394	2,10 (vvvv)	344	0,26 (vvvv)	
<b>SOUS-GROUPE – NUMÉRATION DES ÉOSINOPHILES ≥0,4 x 10<sup>9</sup>/L</b>					
PLACÉBO	19	2,15 (vvvv)	13	0,002 (vvvv)	0,13 (0,008 à 0,53) P = 0,04 <sup>c</sup>
RESLIZUMAB	77	2,22 (vvvv)	69	0,27 (vvvv)	

ACQ-7 = ASTHMA CONTROL QUESTIONNAIRE-7; AQLQ = ASTHMA QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE; ET = ERREUR TYPE; ÉT = ÉCART TYPE; IC = INTERVALLE DE CONFIANCE; VEMS = VOLUME EXPIRATOIRE MAXIMAL PAR SECONDE.

<sup>A</sup> ÉVÉNEMENTS PAR PERSONNE PAR AN.

<sup>B</sup> EXACERBATIONS JUGÉES COMME TELLES DANS LA PÉRIODE ALLANT DE LA PREMIÈRE DOSE DU MÉDICAMENT À L'ÉTUDE À DEUX SEMAINES APRÈS LA FIN DU TRAITEMENT (52 SEMAINES) OU À LA PREMIÈRE CONSULTATION À LA SUITE DE L'ABANDON DE TRAITEMENT.

<sup>C</sup> PARAMÈTRE QUI FAIT L'OBJET D'UNE ANALYSE EXPLORATOIRE, CAR IL N'EST PAS PRÉVU DANS LE PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE HIÉRARCHIQUE.

SOURCES : RAPPORTS D'ÉTUDE CLINIQUE<sup>5-8</sup>

## SOMMAIRE DU PCEM SUR CINQAIR

**TABLEAU 2 : RÉSUMÉ DES EFFETS NÉFASTES**

Incidents indésirables, n (%)	Étude 3082 52 semaines		Étude 3083 52 semaines		Étude 3081 16 semaines		Étude 3084 16 semaines	
	Placébo N=243	Reslizumab N=245	Placébo N=232	Reslizumab N=232	Placébo N=105	Reslizumab N=103	Placébo N=97	Reslizumab N=395
Incidents indésirables	206 (85)	197 (80)	201 (87)	177 (76)	66 (63)	61 (59)	72 (74)	218 (55)
IIG	34 (14)	24 (10)	23 (10)	18 (8)	1 (1)	4 (4)	4 (4)	16 (4)
Réaction anaphylactique	0	0	0	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.5)
ACEI	8 (3)	4 (2)	9 (4)	8 (3)	10 (10)	6 (6)	12 (12)	29 (7)

ACEI = abandon de traitement pour cause d'effets indésirables; IIG = incident indésirable grave.

Sources : rapports d'étude clinique<sup>5-8</sup>