



## COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

### RESLIZUMAB

(Cinqair — Teva Canada Innovation)

Indication : l'asthme éosinophile grave

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le reslizumab en appoint au traitement d'entretien de l'asthme éosinophile grave chez l'adulte dont la maladie est mal maîtrisée par un corticostéroïde en inhalation (CSI) à une dose intermédiaire ou élevée et 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, sous réserve des critères cliniques et des conditions ci-dessous :

#### Critères cliniques :

1. Le patient a connu au moins un épisode d'exacerbation important sur le plan clinique dans les 12 derniers mois, sa note au questionnaire Asthma Control Questionnaire 7 (ACQ-7) est  $\geq 1,5$  point, et les analyses de la fonction pulmonaire (c.-à-d. la spirométrie) indiquent que la constriction est réversible (au minimum 12 % et 200 ml).
2. Le reslizumab ne doit pas être employé avec un autre médicament biologique dans le traitement de l'asthme.

#### Conditions :

1. La prise en charge du patient relève d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'asthme.
2. Une baisse de prix de 90 %.

#### Motifs de la recommandation :

1. Quatre essais cliniques de phase III, comparatifs avec placebo, randomisés et à double insu offrent des preuves sur l'efficacité et l'innocuité du reslizumab : deux essais cliniques pivots identiques de 52 semaines (études 3082 [N = 489] et 3083 [N = 464]) et deux essais cliniques à l'appui de 16 semaines (études 3081 [N = 315] et 3084 [N = 492]). Dans les études 3082 et 3083, le reslizumab est associé à une réduction statistiquement significative du taux d'exacerbations d'importance clinique sur une période d'un an, comparativement au placebo, chez des patients traités par un CSI à une dose intermédiaire ou élevée avec ou sans un autre antiasthmatique et dont la numération sanguine des éosinophiles est élevée (c.-à-d.  $\geq 400$  cellules/ $\mu\text{l}$ ). Le rapport de taux ajusté pour le reslizumab contre le placebo est de 0,50 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,37 à 0,67) dans l'étude 3082 et de 0,41 (IC

### Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — le 18 janvier 2017; réexamen du CCEM — le 15 mars 2017

Avis de recommandation finale — le 22 mars 2017

© ACMTS, 2017

page 1 sur 7

SR0495

à 95 % de 0,28 à 0,59) dans l'étude 3083. Cependant, 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.

2. Le fabricant a présenté une métaanalyse en réseau pour évaluer l'efficacité relative du reslizumab, du mépolizumab et de l'omalizumab dans le traitement de l'asthme éosinophile grave chez des patients admissibles à ces trois traitements. Le CCEM a relevé d'importantes limites dans cette métaanalyse en ce qui a trait à la comparaison entre le reslizumab, le mépolizumab et l'omalizumab et juge que ses constatations sont empreintes d'une grande incertitude. Par conséquent, l'on ne peut tirer de conclusion définitive au sujet de l'efficacité clinique et de l'innocuité du reslizumab comparativement à d'autres médicaments biologiques dans le traitement de l'asthme éosinophile grave.
3. Le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS estime que le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du reslizumab, au prix indiqué par le fabricant de 640 \$ le flacon de 10 mg/ml, combiné au traitement de référence va de 888 000 \$ à 1 200 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement au traitement de référence seul dans la prise en charge de l'asthme éosinophile grave; donc, le reslizumab n'est pas considéré comme une option efficiente à ce prix.

### À souligner :

- Le Comité a examiné des critères d'arrêt de traitement, certains inspirés de ceux dont il est question dans le modèle pharmacoéconomique du fabricant; toutefois, il n'y a pas de preuves cliniques qui pourraient éclairer la détermination de tels critères.
- Le Comité estime que, dans la comparaison entre le reslizumab couplé au traitement de référence et le traitement de référence seul, le prix du reslizumab devrait diminuer de 95 % pour que le RCED soit de 50 000 \$ l'AVAQ et de 89 % pour que le RCED soit de 100 000 \$ l'AVAQ.
- Le Comité note que le médicament pourrait représenter une option plus favorable du point de vue du rapport cout/efficacité pour un sous-groupe de patients dont l'asthme est difficile à traiter, mais les preuves cliniques ne permettent pas de cerner ce sous-groupe.

### Autres points de discussion :

Le Comité a abordé les sujets que voici :

- En vertu de l'indication autorisée par Santé Canada, le reslizumab peut être prescrit à des personnes atteintes d'asthme modéré. Le Comité fait remarquer que, dans la pratique clinique au Canada, le reslizumab, comme les autres médicaments biologiques offerts dans le traitement de l'asthme éosinophile, serait réservé aux cas d'asthme difficiles à traiter (c.-à-d. asthme grave).
- L'amélioration de la fonction pulmonaire et des résultats rapportés par les patients (p. ex., note  $\geq 2,5$  points au questionnaire ACQ-7) dans les groupes du placebo des deux essais cliniques pivots donne à penser que le traitement de ces patients un CSI et un second antiasthmatique n'est pas optimal.

### Contexte :

Le reslizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline 4 (IgG4 $\kappa$ ) 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., un 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.

### Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM de l'ACMTS : une revue systématique d'essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) et d'études pivots du reslizumab dans le traitement de l'asthme éosinophile grave, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes atteintes d'asthme.

### Observations de patients :

Deux groupes de défense des intérêts de patients, l'Association nationale des patients asthmatiques rattachée à la Société canadienne de l'asthme (ASC) et les British Columbia Lung Groups/British Columbia Lung Association (BCLG), ont présenté des observations.

L'information transmise par l'ASC provient de 24 entrevues avec des patients et d'un sondage quantitatif en ligne auprès de 200 personnes atteintes d'asthme grave, effectués par l'ASC en 2014. L'association BCLG n'a pas précisé les méthodes de collecte de l'information.

- Les symptômes de l'asthme, notamment l'essoufflement, la toux, la respiration sifflante, la vulnérabilité aux infections et la fatigue, ont des répercussions néfastes sur les patients dans leurs activités courantes. Plus précisément, les patients font état d'une diminution de l'activité physique et du rendement au travail ou à l'école, et d'isolement social dû à la stigmatisation dont fait l'objet la maladie. Les patients soulignent également les fréquentes visites aux urgences dans les 12 derniers mois.
- Pour les patients, l'inefficacité réelle ou perçue, les effets indésirables désagréables et les contraintes financières qui entravent l'accès aux médicaments sont des obstacles à la maîtrise optimale de l'asthme. Les patients sont particulièrement préoccupés par le recours à la corticothérapie orale (systémique) en cas de maîtrise insuffisante de l'asthme par un CSI. La corticothérapie systémique entraîne des effets indésirables à court et à long terme. Les patients mentionnent également une baisse de productivité en raison de la maladie, des rendez-vous médicaux et du temps de déplacement connexe.
- Il y a des besoins à combler dans le traitement de l'asthme grave pour les patients dont les symptômes et les exacerbations ne sont pas maîtrisés par les options thérapeutiques offertes à l'heure actuelle. Des thérapies qui vont au-delà du traitement symptomatique et qui améliorent la fonction pulmonaire dans l'ensemble sont nécessaires.
- Bien que l'administration du médicament par perfusion au cabinet du médecin soit un sujet de préoccupation pour certains patients, la fréquence mensuelle d'administration du médicament vient atténuer cette préoccupation.

### Essais cliniques

Quatre 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), qui comparent le reslizumab à raison de 3 mg/kg IV toutes

les 4 semaines au placebo. 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. Les études 3082, 3084 et 3081 ont recruté des participants dont la numération sanguine des éosinophiles est élevée ( $\geq 400$  cellules/ $\mu\text{l}$  à la sélection). Dans l'ensemble, 489, 464, 315 (seulement 211 couverts par la revue systématique du PCEM une fois exclus les patients répartis de manière aléatoire dans un groupe où le médicament est employé à une dose non autorisée) et 496 (492 couverts par la revue systématique du PCEM) patients sont répartis de manière aléatoire dans les divers groupes d'intervention des études 3082, 3083, 3081 et 3084.

### **Paramètres d'intérêt**

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- L'exacerbation qui désigne l'aggravation des signes ou des symptômes de l'asthme nécessitant le recours à la corticothérapie systémique ou l'augmentation de la dose du CSI pendant trois jours au minimum ou un traitement de l'asthme en urgence, y compris la visite imprévue au cabinet du médecin ou la visite aux urgences aux fins de traitement ou l'hospitalisation sur le motif de l'asthme.
- Le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) — l'écart minimal cité d'amélioration du VEMS perceptible par le patient adulte est de 230 ml.
- Le questionnaire ACQ-7 — questionnaire à remplir en fonction de l'information rapportée par le patient et qui mesure l'efficacité du traitement de l'asthme dans la semaine écoulée. Il porte sur sept aspects, cinq ayant trait aux symptômes, un à l'utilisation de secours d'un bronchodilatateur et un au pourcentage de la valeur normale prévue du VEMS. La note de 0 correspond à l'asthme bien maîtrisé, alors que la note de 6 correspond à l'asthme très mal maîtrisé. L'écart minimal d'importance clinique estimé pour toutes les versions du questionnaire ACQ est de 0,5 point.
- Le questionnaire sur la qualité de vie du patient asthmatique (AQLQ [Asthma Quality of Life Questionnaire]) — 32 questions sur la qualité de vie réparties dans quatre domaines (symptômes, limitation des activités, état émotionnel et déclencheurs environnementaux). Le patient répond aux questions selon une échelle de 7 points allant de 7 (aucune incapacité) à 1 (incapacité grave), en fonction de son état des deux semaines précédentes. L'écart minimal d'importance clinique est estimé à 0,5 point.
- L'indice d'utilité ASUI (Asthma Symptom Utility Index) — questionnaire à 11 items ayant trait à des aspects rapportés par le patient et qui évalue la fréquence et la gravité des symptômes de l'asthme et les effets indésirables du traitement, avec une pondération selon les préférences du patient. La note va de 0 à 1, plus elle est basse, plus les symptômes de l'asthme sont graves. L'écart minimal d'importance clinique est estimé à 0,09 point.
- Les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables.

Le principal résultat d'intérêt dans les études 3082 et 3083 est la fréquence des exacerbations durant la période à l'étude de 52 semaines. Les paramètres d'intérêt secondaire sont la variation du VEMS initial, de la note aux questionnaires ACQ et AQLQ, et de l'indice ASUI et le délai de première exacerbation. Dans l'étude 3081, la variation du VEMS initial en 16 semaines

représente le principal résultat d'intérêt, tandis que dans l'étude 3084, la variation du VEMS initial en 16 semaines en fonction du taux d'éosinophiles initial est le principal résultat d'intérêt.

### **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 que les patients prenant le placebo (étude 3082 : rapport de taux ajusté de 0,50; IC à 95 % de 0,37 à 0,67;  $P < 0,0001$ ; étude 3083 : rapport de taux ajusté de 0,41; IC à 95 % de 0,28 à 0,59;  $P < 0,0001$ ).
- Le délai de première exacerbation est statistiquement plus long avec le reslizumab qu'avec le placebo; le rapport des risques instantanés ajusté est de 0,58 (IC à 95 % de 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.
- Dans les études 3082 et 3083, les différences entre les groupes quant au changement noté la semaine 16 aux questionnaires AQLQ et ACQ-7, et à l'indice ASUI sont statistiquement significatives, illustrant la supériorité du reslizumab sur le placebo, mais elles ne dépassent pas l'écart minimal d'importance clinique établi pour ces paramètres.
- 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 [DM] ajustée de 0,07 l à 0,17 l) et dans les essais cliniques pivots (DM ajustée allant de 0,07 l à 0,10 l).

### **Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)**

- 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 %). L'asthme, la rhinopharyngite, l'infection des voies respiratoires supérieures et la céphalée sont les incidents indésirables les plus courants.
- 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.
- 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.

### **Cout et rapport cout/efficacité**

Le reslizumab est offert en solution pour perfusion IV au prix de 640 \$ le flacon de 10 mg/l. Le cout annuel du traitement va de 8 349 \$ à 33 394 \$ selon que le poids du patient est de 30 kg (un flacon aux 28 jours) ou de 120 kg (4 flacons aux 28 jours).

La principale analyse économique du fabricant prend la forme d'une analyse cout/utilité (ACU) comparant le reslizumab couplé au traitement de référence (BALA, corticostéroïde oral et antagoniste des récepteurs des leucotriènes) au traitement de référence seul chez les patients

à qui s'adresse le médicament conformément à l'indication autorisée par Santé Canada. Le modèle consiste en un arbre décisionnel pour la réponse thérapeutique et de cycles Markov comprenant trois états de santé : asthme au jour le jour, exacerbation et décès. Le patient qui répond au reslizumab dans les 16 premières semaines de traitement poursuit ce traitement pendant 10 ans avant de passer au traitement de référence seul durant le reste de l'horizon temporel du modèle (50 ans). Le fabricant fait état d'un rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de 256 000 \$ l'AVAQ pour le reslizumab couplé au traitement de référence comparativement au seul traitement de référence. De l'avis du PCEM, plusieurs aspects de l'ACU du fabricant en limitent la portée : la surestimation du bénéfice du reslizumab d'après l'hypothèse d'une survie accrue par rapport au traitement de référence seul, ce que n'appuient pas les données cliniques disponibles; la surestimation du taux de mortalité due à l'asthme apparemment; une utilité supplémentaire est appliquée au traitement par le reslizumab; les coefficients d'utilité sont tirés d'une échelle de validité incertaine; l'incertitude quant au caractère applicable en pratique clinique canadienne de la définition de la réponse thérapeutique établie pour les besoins de la modélisation.

Le PCEM a procédé à ses propres analyses pour pallier ces limites; il a ainsi supprimé l'avantage de survie associé au reslizumab par rapport au traitement de référence et l'avantage d'utilité accordé aux patients traités par le reslizumab, il a diminué le taux de mortalité liée à l'asthme et revu le cout du traitement de référence et la répartition du poids des patients. En fonction de ces hypothèses révisées, il en arrive dans son analyse de référence au RCUD de 888 000 \$ l'AVAQ pour le reslizumab combiné au traitement de référence comparativement au traitement de référence seul. Le prix devra baisser de 95 % pour que le RCUD du reslizumab combiné au traitement de référence comparativement au traitement de référence seul diminue en deçà des 50 000 \$ l'AVAQ ou de 89 % pour qu'il soit de 100 000 \$ l'AVAQ.

Le fabricant a présenté également une analyse de minimisation des couts (AMC) à titre de supplément d'information; l'analyse compare le reslizumab à deux médicaments biologiques en vertu du postulat, appuyé par une métaanalyse en réseau financée par le fabricant, voulant que ces trois médicaments soient de même innocuité et efficacité. D'après cette analyse, le cout annuel du traitement par le reslizumab est moindre que celui du traitement par le mépolizumab ou l'omalizumab. Le PCEM a relevé des limites dans l'AMC, notamment une grande incertitude quant à l'efficacité comparative du reslizumab et de l'omalizumab, la surestimation possible de l'utilisation du traitement par l'omalizumab et la sous-estimation probable des couts liés au reslizumab. Le PCEM n'ayant pu valider la conclusion de la métaanalyse en réseau du fabricant voulant que les médicaments biologiques comparés soient tout aussi efficaces les uns que les autres, il estime que l'AMC pour les comparer n'est sans doute pas la méthode appropriée.

### **Membres du CCEM :**

Les D<sup>rs</sup> Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

### **Absences :**

Le 18 janvier 2017 : aucune

Le 15 mars 2017 : aucune

### Conflits d'intérêts :

Aucun

### À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.