

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

## Sommaire du rapport d'examen clinique

### **Benralizumab (Fasenra)**

(AstraZeneca Canada)

Indication : traitement d'entretien d'appoint de l'asthme éosinophilique grave chez l'adulte.

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Finale (passages caviardés)
Date de publication :	Aout 2018
Longueur du rapport :	11 pages

**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.

**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.

<b>Médicament</b>	Benralizumab (Fasenra)
<b>Indication</b>	Traitement d'entretien d'appoint de l'asthme éosinophilique grave chez l'adulte
<b>Demande de remboursement</b>	Traitement d'entretien d'appoint de l'asthme éosinophilique grave chez l'adulte qui n'est pas maîtrisé adéquatement par la prise de corticostéroïdes en inhalation à dose élevée et d'un ou de plusieurs autres antiasthmatiques (p. ex., bêta <sub>2</sub> -agoniste à longue durée d'action), si l'un des critères cliniques suivants est satisfait : <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nombre d'éosinophiles dans le sang <math>\geq 300/\mu\text{l}</math> et au moins deux exacerbations de l'asthme d'importance clinique au cours des 12 mois précédents.</li> <li>2. Nombre d'éosinophiles dans le sang <math>\geq 150/\mu\text{l}</math> et usage d'un corticostéroïde par voie orale en continu.</li> </ol>
<b>Forme pharmaceutique</b>	Injection sous-cutanée, 30 mg
<b>Date de l'avis de conformité</b>	22 février 2018
<b>Fabricant</b>	AstraZeneca Canada

## Sommaire

### Introduction

L'asthme est une affection respiratoire chronique caractérisée par une inflammation, une hyperréactivité, un remodelage et une obstruction réversible des voies aériennes. Les symptômes peuvent comprendre une respiration sifflante, de la dyspnée, un serrement à la poitrine, la production d'expectorations et de la toux provoquée par la limitation du débit d'air et l'hyperréactivité des voies aériennes à des stimulus exogènes et endogènes. L'asthme peut apparaître à tout moment de la vie, y compris chez les enfants en bas âge. On estime que 2,4 millions de Canadiens âgés de 12 ans et plus ont reçu un diagnostic d'asthme. L'asthme éosinophilique grave, qui représente de 5 % à 10 % de tous les cas d'asthme, est un phénotype d'asthme caractérisé par la présence d'éosinophiles et de sécrétions dans les voies aériennes malgré la prise d'un traitement antiasthmatique classique. La prévalence de l'asthme éosinophilique grave non maîtrisé est probablement inférieure. Les éosinophiles interviennent dans la pathogenèse de la maladie par la libération de médiateurs pro-inflammatoires dans les voies aériennes, ce qui contribue aux lésions des cellules épithéliales, à l'hyperréactivité bronchique, à l'hypersécrétion de mucus et au remodelage des voies aériennes.

L'objectif de la prise en charge de l'asthme est de maintenir la maîtrise des symptômes à long terme en utilisant la plus faible dose de médicament possible dans le cadre d'une pharmacothérapie par étapes. Les patients commencent par un corticostéroïde en inhalation (CSI) à dose faible avant l'ajout d'un médicament de deuxième intention comme un bêta<sub>2</sub> agoniste à longue durée d'action (BALA) et l'augmentation de la dose de CSI si les symptômes persistent. On envisage l'usage d'un corticostéroïde par voie orale (CSO) à long terme en dernier recours à cause des effets néfastes importants associés à cette classe de médicaments. Le benralizumab est un anticorps monoclonal qui inhibe l'interleukine-5 (IL-5) en se liant à la sous-unité alpha de son récepteur. Cette sous-unité est exprimée à la surface des éosinophiles et des basophiles. La liaison de l'anticorps facilite l'interaction de ces cellules avec les cellules tueuses naturelles (NK), ce qui provoque l'apoptose des éosinophiles. Les éosinophiles favorisent l'inflammation dans l'asthme, et leur inhibition a

donc un effet antiinflammatoire. Le benralizumab s'administre par injection sous-cutanée, à une dose de 30 mg toutes les quatre semaines pour les trois premières doses, puis toutes les huit semaines. Les injections se font à l'avant-bras, à la cuisse ou à l'abdomen. Le benralizumab est indiqué comme traitement d'entretien d'appoint de l'asthme éosinophilique grave chez l'adulte.

Le présent rapport rend compte d'une revue systématique des effets bénéfiques et néfastes du benralizumab comme traitement d'entretien d'appoint de l'asthme éosinophilique grave chez l'adulte.

## Résultats et interprétation

### Études retenues

Trois essais cliniques comparatifs randomisés, multinationaux, à double insu et commandités par le fabricant, comparant chacun deux schémas de traitement par le benralizumab, administré toutes les quatre ou huit semaines, ont satisfait aux critères retenus dans le cadre de cette revue systématique. Seul le schéma de traitement administré à intervalles de huit semaines, dont Santé Canada a autorisé l'usage, revêt un intérêt dans le cadre de la présente revue. L'essai CALIMA (n = 1 306, 56 semaines) et l'essai SIROCCO (n = 1 206, 48 semaines) sont des essais de conception similaire ayant recruté des patients présentant une maîtrise insuffisante de l'asthme (au moins deux exacerbations au cours de la dernière année) malgré la prise d'un CSI à une dose élevée (essai SIROCCO) ou à une dose moyenne ou élevée (essai CALIMA). Dans les deux essais, deux tiers des patients ont un nombre d'éosinophiles élevé ( $\geq 300/\mu\text{l}$ ). L'analyse principale porte sur ces patients, ainsi que sur ceux prenant une dose élevée de CSI ( $> 500 \mu\text{g}$  d'équivalent de fluticasone par jour). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans les deux essais est le taux de rechute annualisé. Les principaux critères d'évaluation secondaires comprennent la variation par rapport au départ du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et du score total des symptômes d'asthme. L'essai ZONDA est une étude de plus petite envergure et de plus courte durée (n = 220; 28 semaines), qui a admis des patients atteints d'asthme grave nécessitant l'usage en continu (au moins six mois) de corticostéroïdes par voie orale (CSO) pour maintenir la maîtrise de l'asthme. Le principal critère d'évaluation de l'essai ZONDA est le pourcentage de réduction de la dose de CSO, mais cet essai n'effectue pas d'ajustement des critères d'évaluation secondaires en raison de comparaisons multiples.

L'évaluation critique soulève des préoccupations relatives au manque de comparateur actif dans les études incluses, y compris les inhibiteurs de l'IL-5 existants comme le reslizumab et le mépolizumab. Seuls le VEMS, le score total des symptômes d'asthme et les exacerbations font l'objet d'un ajustement en raison de comparaisons multiples dans les essais CALIMA et SIROCCO, ce qui n'est pas le cas des principaux critères d'évaluation de l'efficacité retenus aux fins de la présente revue, comme la qualité de vie liée à la santé et les exacerbations menant à des hospitalisations et à des visites à l'urgence. Dans les études retenues, le suivi des patients est relativement court pour permettre d'évaluer l'innocuité à plus long terme de cette cible pharmacologique relativement nouvelle.

### Efficacité

Le taux annualisé d'exacerbations est plus faible avec le benralizumab qu'avec le placebo, aussi bien dans l'essai CALIMA sur une période de traitement de 56 semaines (rapport de taux de 0,72; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,54 à 0,95;  $p = 0,019$ ) que dans l'essai

SIROCCO sur une période de traitement de 48 semaines (rapport de taux de 0,49; IC à 95 %, 0,37 à 0,64;  $p < 0,001$ ), et ces différences sont statistiquement significatives. Les réductions statistiquement significatives des taux d'exacerbations ont probablement une importance clinique chez des patients qui présentent au départ des exacerbations régulières de l'asthme malgré la prise d'une forte dose de CSI. Dans l'essai ZONDA, le rapport des taux annualisés d'exacerbations du benralizumab et du placebo après 28 semaines est de 0,30 (IC à 95 %, 0,17 à 0,53;  $p < 0,001$ ), mais ce critère ne fait pas l'objet d'ajustement en raison de comparaisons multiples. Le pourcentage de patients ayant présenté au moins une exacerbation au cours des 56 semaines de traitement dans l'essai CALIMA est respectivement de 40 % dans le groupe sous benralizumab contre 51 % dans celui sous placebo; il est de 35 % contre 51 % sur une période de traitement de 48 semaines dans l'essai SIROCCO; et de 23 % contre 52 % sur une période de traitement de 28 semaines dans l'essai ZONDA. Aucune analyse statistique n'est rapportée pour ce critère. On note la survenue d'exacerbations ayant mené à des hospitalisations ou à des visites à l'urgence chez 8 % des patients ayant reçu le benralizumab ou le placebo pendant 56 semaines dans l'essai CALIMA, chez 7 % des patients traités par le benralizumab contre 14 % des patients ayant reçu le placebo pendant 48 semaines dans l'essai SIROCCO, et chez 1 % des patients traités par le benralizumab contre 12 % des patients ayant reçu le placebo pendant 28 semaines dans l'essai ZONDA.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans l'essai ZONDA est le pourcentage de réduction de la dose de CSO, qui est plus important avec le benralizumab qu'avec le placebo, et cette différence est statistiquement significative (différence estimée entre les groupes de 37,5 %; IC à 95 %, 20,8 % à 50,0 %;  $p < 0,001$ ). La proportion de patients en mesure de réduire leur dose à des degrés divers exprimés en pourcentage a également été rapportée, et 30 % des patients traités par le benralizumab (11 % avec le placebo) ont pu réduire leur dose de CSO de 100 %. Le bénéfice procuré par le benralizumab chez ces patients qui ont pu arrêter le traitement par CSO est clair. Cependant, pour ceux qui ont dû poursuivre le traitement, on ignore s'il existe une dose seuil de CSO à partir de laquelle le risque de présenter des effets indésirables généraux est élevé. Dans les essais CALIMA et SIROCCO, les exacerbations associées à l'administration d'un CSO représentent un critère d'évaluation secondaire, même si aucune analyse statistique des critères secondaires n'a été planifiée ou réalisée.

Les trois essais rapportent la qualité de vie liée à la santé évaluée au moyen de la variation, par rapport au départ, du score obtenu au questionnaire mesurant la qualité de vie liée à l'asthme chez les 12 ans et plus (*Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 years and older* [AQLQ12+]), après l'administration de benralizumab comparativement au placebo. La différence entre les moyennes des moindres carrés (DMMC) est de 0,24 (IC à 95 %, 0,04 à 0,45;  $p = 0,019$ ) dans l'essai CALIMA après 56 semaines, de 0,30 (IC à 95 %, 0,10 à 0,50;  $p = 0,004$ ) dans l'essai SIROCCO après 48 semaines, et de 0,45 (IC à 95 %, 0,14 à 0,76;  $p = 0,004$ ) dans l'essai ZONDA après 28 semaines. Une augmentation du score initial sur cette échelle dénote une amélioration de la qualité de vie liée à la santé. Aucune des analyses statistiques réalisées n'effectue d'ajustement en raison de comparaisons multiples et on doit donc considérer les conclusions de ces analyses comme des hypothèses. Compte tenu de l'importance de la qualité de vie liée à la santé pour les patients atteints d'asthme, les ajustements en raison de comparaisons multiples auraient permis d'évaluer de manière plus définitive les effets du benralizumab sur ce paramètre. Même si le questionnaire *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) fait état d'une différence minimale d'importance clinique, le questionnaire AQLQ12+ n'en établit aucune, ce qui ne permet pas

de déterminer si les résultats relatifs à la qualité de vie liée à la santé dans les études retenues sont significatifs d'un point de vue statistique et clinique.

La variation du VEMS avant bronchodilatation, par rapport au départ, est un critère d'évaluation faisant l'objet d'un ajustement en raison de comparaisons multiples dans les essais CALIMA et SIROCCO. On note une amélioration du VEMS comparativement au placebo dans les deux essais, et ces différences sont statistiquement significatives dans l'essai CALIMA (DMMC de 0,116; IC à 95 %, 0,028 à 0,204;  $p = 0,010$ ) et dans l'essai SIROCCO (0,159; IC à 95 %, 0,068 à 0,249;  $p = 0,001$ ). La variation du VEMS par rapport au départ après le traitement par le benralizumab comparativement au placebo est également rapportée après 28 semaines dans l'essai ZONDA (0,112; IC à 95 %, -0,033 à 0,258;  $p = 0,129$ ), mais elle ne fait l'objet d'aucun ajustement en raison de comparaisons multiples. La différence minimale d'importance clinique associée au VEMS n'est pas clairement établie et les différences observées pourraient ne pas être significatives. Le débit expiratoire de pointe (DEP), mesuré le matin et le soir dans les essais CALIMA, SIROCCO et ZONDA, ne fait pas non plus l'objet d'un ajustement en raison de comparaisons multiples. Comparativement au placebo, les valeurs matinales du DEP (DMMC) sont de 15,27 l/minute (IC à 95 %, 0,90 à 29,64;  $p = 0,037$ ) après 56 semaines de traitement par le benralizumab dans l'essai CALIMA, de 16,46 l/minute (IC à 95 %, 2,08 à 30,83;  $p = 0,025$ ) après 48 semaines de traitement par le benralizumab dans l'essai SIROCCO, et de 30,01 (IC à 95 %, 4,26 à 55,76;  $p = 0,023$ ) après 28 semaines de traitement par le benralizumab dans l'essai ZONDA. Les valeurs vespérales du DEP sont de 21,22 l/minute (IC à 95 %, 6,65 à 35,79;  $p = 0,004$ ) après 56 semaines de traitement par le benralizumab dans l'essai CALIMA, de 19,18 (IC à 95 %, 5,09 à 33,28;  $p = 0,008$ ) après 48 semaines de traitement par le benralizumab dans l'essai SIROCCO, et de 31,52 (IC à 95 %, 6,32 à 56,71;  $p = 0,014$ ) après 28 semaines de traitement par le benralizumab dans l'essai ZONDA.

La variation du score total des symptômes d'asthme par rapport au départ constitue l'un des principaux critères d'évaluation secondaires des essais CALIMA et SIROCCO, et elle fait l'objet d'un ajustement en raison de comparaisons multiples. Les deux essais montrent une réduction (amélioration) du score total des symptômes d'asthme en réponse au traitement par le benralizumab comparativement au placebo, et ces différences sont statistiquement significatives autant dans l'essai CALIMA (DMMC de -0,23; IC à 95 %, -0,43 à -0,04;  $p = 0,019$ ) que dans l'essai SIROCCO (DMMC de -0,25; IC à 95 %, -0,45 à -0,06;  $p = 0,012$ ). Le questionnaire sur la maîtrise de l'asthme en six questions (ACQ-6) sert également à l'évaluation des symptômes dans les deux essais, mais aucun ajustement en raison de comparaisons multiples n'est effectué. La variation par rapport au départ du score total au questionnaire ACQ-6, obtenue avec le benralizumab comparativement au placebo, est rapportée après 56 semaines dans l'essai CALIMA (DMMC de -0,25; IC à 95 %, -0,44 à -0,07;  $p = 0,008$ ), après 48 semaines dans l'essai SIROCCO (DMMC de -0,29; IC à 95 %, -0,48 à -0,10;  $p = 0,003$ ) et après 28 semaines dans l'essai ZONDA (DMMC de -0,55; IC à 95 %, -0,86 à -0,23;  $p = 0,001$ ). Une diminution du score initial sur cette échelle dénote une amélioration des symptômes.

Les changements portant sur l'utilisation d'un médicament de secours, mesurés par le nombre de bouffées quotidiennes de salbutamol nécessaires, sont rapportés dans chacun des trois essais. La variation moyenne (écart type [ÉT]) observée quant à l'usage d'un médicament de secours est de [REDACTED] bouffées/jour avec le benralizumab et de [REDACTED] bouffées/jour avec le placebo en 56 semaines dans l'essai CALIMA; de [REDACTED] bouffées/jour avec le benralizumab et de [REDACTED] bouffées/jour avec le placebo en 48 semaines dans l'essai SIROCCO; de [REDACTED] bouffées/jour avec le benralizumab et

de [REDACTED] bouffées/jour avec le placebo en 28 semaines dans l'essai ZONDA. La proportion de nuits entrecoupées d'éveils est également rapportée dans le cadre des trois essais. La DMMC relative à la proportion de nuits entrecoupées d'éveils est de [REDACTED] en 56 semaines dans l'essai CALIMA avec le benralizumab comparativement au placebo, de [REDACTED] en 48 semaines dans l'essai SIROCCO, et de [REDACTED] en 28 semaines dans l'essai ZONDA. Aucune de ces analyses n'effectue d'ajustements en raison de comparaisons statistiques multiples. Les trois essais rapportent la variation du nombre d'éosinophiles, par rapport au départ, chez les patients ayant reçu le benralizumab ou le placebo, après 56 semaines dans l'essai CALIMA (DMMC de la variation en pourcentage de 105,0 par rapport au départ) (IC à 95 %, -115,1 à -94,96;  $p < 0,001$ ), après 48 semaines dans l'essai SIROCCO (DMMC de la variation en pourcentage de -99,59 par rapport au départ [IC à 95 %, -113,6 à -85,59;  $p < 0,001$ ], et après 28 semaines dans l'essai ZONDA [DMMC de la variation en pourcentage de -159,4] par rapport au départ [IC à 95 %, -217,9 à -100,9;  $p < 0,001$ ]).

Le fabricant a présenté une comparaison de traitements indirecte qui a fait l'objet d'une évaluation critique par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS (voir l'annexe 7). Cette comparaison porte sur les traitements par le benralizumab et d'autres anticorps monoclonaux chez des patients atteints d'asthme grave non maîtrisé. La métaanalyse en réseau inclut [REDACTED] études; toutefois, seulement [REDACTED] ont été retenues dans le cadre de la comparaison indirecte deux à deux ajustée [REDACTED] des traitements par le benralizumab (SIROCCO, CALIMA, ZONDA), le reslizumab et le mépolizumab, ainsi que [REDACTED] dans le cas du traitement par l'omalizumab. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Effets néfastes

La proportion de patients ayant présenté un événement indésirable est de 76 % avec le benralizumab contre 79 % avec le placebo après 56 semaines dans l'essai CALIMA, de 72 % avec le benralizumab contre 77 % avec le placebo après 48 semaines dans l'essai SIROCCO et de 75 % avec le benralizumab contre 83 % avec le placebo après 28 semaines dans l'essai ZONDA. Les événements indésirables signalés le plus fréquemment dans les trois essais sont la rhinopharyngite (CALIMA : 19 % avec le benralizumab contre 21 % avec le placebo; SIROCCO : 12 % dans chaque groupe; ZONDA : 15 % avec le benralizumab contre 20 % avec le placebo), et l'asthme (CALIMA : 11 % avec le benralizumab contre 16 % avec le placebo; SIROCCO : 11 % avec le benralizumab contre 20 % avec le placebo; ZONDA : 3 % avec le benralizumab contre 24 % avec le placebo).

La proportion de patients ayant présenté un événement indésirable grave est 10 % avec le benralizumab contre 14 % avec le placebo en 56 semaines dans l'essai CALIMA, de 14 % dans chaque groupe après 48 semaines dans l'essai SIROCCO et de 10 % avec le benralizumab contre 19 % avec le placebo dans l'essai ZONDA. On rapporte des abandons de traitement dus à un événement indésirable chez 2 % des patients traités par le benralizumab contre 1 % des patients sous placebo dans les essais CALIMA et SIROCCO, et chez 4 % des patients traités par le benralizumab contre 3 % des patients sous placebo dans l'essai ZONDA.

Les effets néfastes notables comprennent les infections, les réactions immunitaires et les réactions au site d'injection. On note la survenue d'infections des voies respiratoires supérieures dans les groupes ayant reçu le benralizumab et le placebo dans chacun des trois essais (CALIMA : 9 % avec le benralizumab contre 10 % avec le placebo; SIROCCO : 8 % avec le benralizumab contre 9 % avec le placebo; ZONDA : 7 % dans chaque groupe), et de grippe [CALIMA : 3 % avec le benralizumab contre 6 % avec le placebo, SIROCCO : 5 % avec le benralizumab contre 6 % avec le placebo, et ZONDA : 1 % avec le benralizumab contre 7 % avec le placebo (tableau 12)]. Les événements indésirables graves de type infectieux sont peu fréquents, aussi bien en ce qui a trait à la pneumonie (CALIMA : 0 % avec le benralizumab contre 1 % avec le placebo; SIROCCO : 1 % dans chaque groupe; ZONDA : 3 % avec le benralizumab contre 4 % avec le placebo), qu'à la grippe (CALIMA : 1 % avec le benralizumab contre 0 % avec le placebo; SIROCCO : 0 % avec le benralizumab contre moins de 1 % avec le placebo; ZONDA : 0 % avec le benralizumab contre 3 % avec le placebo). L'étude BORA est une étude de prolongation qui a inscrit des patients ayant participé aux trois essais inclus dans la présente revue, et [REDACTED].

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

Au Canada, les CSI représentent le traitement de référence de l'asthme chez l'adulte. Lorsque l'asthme n'est pas maîtrisé, on peut le traiter dans la plupart des cas par une combinaison d'approches non pharmacologiques (p. ex., information sur l'asthme, contrôle de l'environnement) et pharmacologiques (p. ex., ajout d'un second médicament comme un BALA, suivi d'une augmentation de la dose de CSI). Mais même lorsque la prise en charge est optimale, la non-maîtrise de la maladie chez 5 % à 10 % de l'ensemble de la population asthmatique occasionne la majorité des dépenses en soins de santé<sup>1</sup>. En plus du benralizumab, le mépolizumab et le reslizumab ciblent également les patients atteints d'asthme grave qui présentent une inflammation éosinophilique allergique ou non allergique des voies aériennes, qu'à l'heure actuelle, seuls les inhibiteurs de l'IL-5 permettent de maîtriser<sup>2</sup>. Sans ce type de traitement, ces patients peuvent souffrir d'effets secondaires causés par l'emploi à long terme de CSO ou d'une détérioration de la qualité de vie due à la maîtrise insuffisante de l'asthme.

Le benralizumab s'avère efficace pour maîtriser l'asthme chez les patients qui présentent une inflammation éosinophilique des voies aériennes que la prise d'un CSI à dose élevée en association avec un autre médicament de prévention ne parvient pas à maîtriser, ou qui nécessite l'administration d'un CSO pour maintenir la maîtrise des symptômes<sup>3</sup>. C'est précisément à ces patients que l'on devrait prescrire le benralizumab. Les critères d'admissibilité à un traitement par inhibiteur de l'IL-5 semblent par ailleurs s'appliquer à certains patients qui n'observent pas les traitements par inhalation, qui continuent à fumer ou qui sont constamment exposés à des substances présentes dans l'environnement (p. ex., animaux de compagnie ou expositions professionnelles). Le nombre d'éosinophiles dans le sang périphérique, qui reflète l'inflammation éosinophilique des voies aériennes, est facilement mesurable. Par conséquent, avant de commencer le traitement les patients doivent avoir le nombre d'éosinophiles approuvé par Santé Canada.

<sup>1</sup> Les renseignements présentés dans cette section sont issus de résumés de données fournis par l'expert clinique consulté par les examinateurs du PCEM aux fins de la présente revue.

## Conclusion

Trois essais cliniques comparatifs randomisés, multinationaux, à double insu et commandités par le fabricant comparant le benralizumab à un placebo répondent aux critères retenus dans le cadre de la présente revue. Dans les essais CALIMA et SIROCCO, après respectivement 56 et 48 semaines de traitement, le benralizumab se révèle supérieur au placebo en ce qui concerne le principal critère d'évaluation, soit le taux annualisé d'exacerbations chez une population de patients présentant un nombre élevé d'éosinophiles ( $\geq 300/\mu\text{l}$ ) et prenant une forte dose de CSI ( $> 500 \mu\text{g}$  d'équivalent de fluticasone). Cet effet sur les exacerbations est probablement significatif d'un point de vue clinique dans cette population de patients difficiles à traiter. Cependant, il est difficile de tirer des conclusions quant aux effets du benralizumab sur les exacerbations nécessitant une hospitalisation ou une visite à l'urgence, car ces paramètres ne font pas l'objet d'ajustements en raison de comparaisons statistiques multiples dans les analyses effectuées. Dans l'essai ZONDA, qui porte sur une population de patients ayant besoin d'un traitement continu par un CSO pour maintenir la maîtrise de l'asthme, le benralizumab se révèle supérieur au placebo pour la réduction de plus de 50 % de la dose de CSO (critère d'évaluation principal) en 28 semaines. Ce résultat est vraisemblablement significatif sur le plan clinique chez des patients qui présentent une résistance aux corticostéroïdes. Cependant, on ne peut tirer de conclusions concernant l'issue clinique principale des exacerbations, car cette analyse comme d'ailleurs celle de tous les autres critères d'évaluation secondaires de l'essai ZONDA ne fait pas l'objet d'ajustements en raison de comparaisons multiples. On ne peut également tirer que des conclusions limitées quant aux effets du benralizumab sur la qualité de vie liée à la santé à partir de ces trois essais. Dans les essais CALIMA et SIROCCO, le traitement par le benralizumab entraîne une amélioration des critères d'évaluation secondaires faisant l'objet d'un ajustement en raison de comparaisons multiples, comme le VEMS, comparativement au placebo, mais la signification clinique de ces différences peut être limitée par l'effet généralement modeste du traitement. On ne note aucune différence claire ou constante sur le plan de l'innocuité entre le benralizumab et le placebo, mais comme les inhibiteurs de l'IL-5 représentent de nouveaux médicaments, il est nécessaire de recueillir des données à plus long terme sur leur innocuité. Les données de l'étude de prolongation BORA, qui a recruté des patients ayant participé aux [REDACTED] études retenues dans le cadre de la présente revue, semblent indiquer que [REDACTED]. Aucune des études retenues ne compare le benralizumab à un comparateur actif tel qu'un autre inhibiteur de l'IL-5, ce qui en limite la portée. Une comparaison de traitements indirecte présentée par le fabricant montre que l'efficacité du benralizumab [REDACTED] par rapport à celle du mépolizumab [REDACTED]. La comparaison indirecte montre également que le benralizumab [REDACTED].

Tableau 1 : Résumé des résultats

Paramètre	CALIMA		SIROCCO		ZONDA	
	Ben n = 441	Placébo n = 440	Ben n = 398	Placébo n = 407	Ben n = 73	Placébo n = 75
<b>Mortalité</b>						
<b>Décès, n</b>	2/441 (< 1 %)	1/440 (< 1 %)	2/398 (1 %)	2/407 (< 1 %)	2/73 (3 %)	0
<i>Population de l'analyse principale pour l'ensemble des critères des essais CALIMA et SIROCCO : nombre d'éosinophiles dans le sang <math>\geq 300/\mu\text{l}</math> et prise d'une dose élevée de CSI</i>	n = 239	n = 248	n = 267	n = 267		
<b>Exacerbations</b>						
Taux annuel d'exacerbations, estimation (IC à 95 %)	0,66 (NR)	0,93 (NR)	0,65 (NR)	1,33 (NR)	0,54 (0,33 à 0,87)	1,80 (1,32 à 2,46)
Rapport de taux (IC à 95 %)	0,72 (0,54 à 0,95), $p = 0,019^a$		0,49 (0,37 à 0,64), $p < 0,001^a$		0,30 (0,17 à 0,53) $p < 0,001$	
<b>Hospitalisation, visites chez un médecin ou à l'urgence, dues à des exacerbations</b>						
Hospitalisation, patients, n (%)	14 (5,9)	12 (4,8)	12 (4,5)	20 (7,5)	1 (1,4)	6 (8,0)
Visite à l'urgence, patients, n (%)	12 (5,0)	18 (7,3)	6 (2,2)	20 (7,5)	0	4 (5,3)
<b>QVLS</b>						
Moyenne (ÉT) du score global initial au questionnaire AQLQ12+	3,87 (1,05) n = 232	3,93 (1,04) n = 240	3,93 (0,97) n = 267	3,87 (0,99) n = 267	4,44 (1,3)	4,11 (1,1)
Variation moyenne MC par rapport au départ	1,56 n = 230	1,31 n = 240	1,56 n = 252	1,26 n = 254	1,08 n = 67	0,63 n = 68
DMMC entre les groupes (IC à 95 %) <sup>b</sup>	0,24 (0,04 à 0,45) $p = 0,019$		0,30 (0,10 à 0,50) $p = 0,004$		0,45 (0,14 à 0,76) $p = 0,004$	
<b>Emploi d'un corticostéroïde par voie orale</b>						
Dose moyenne quotidienne initiale de CSO (mg)	NR	NR	NR	NR	■	■
Moyenne (ÉT) du pourcentage de réduction de la dose de CSO par rapport au départ	NR	NR	NR	NR	■	■
Différence estimée entre les groupes (IC à 95 %) <sup>c</sup>	NR	NR	NR	NR	■	
Moyenne (ÉT) de la dose totale de CSO (en grammes) utilisée par patient pour traiter les exacerbations	■	■	■	■	NR	NR
<b>Abandons du traitement</b>						
Total, n (%)	51 (11,6)	38 (8,6)	40 (10,1)	40 (9,8)	4 (5,5)	3 (4,0)
<b>Évènements indésirables graves</b>						
Patients, n (%)	41 (9,6)	61 (13,9)	54 (13,7)	58 (14,3)	7 (9,6)	14 (18,7)
<b>Abandons pour cause d'EI</b>						
Total, n (%)	10 (2,3)	5 (1,1)	8 (2,0)	3 (0,7)	3 (4,1)	2 (2,7)

Paramètre	CALIMA		SIROCCO		ZONDA	
	Ben n = 441	Placébo n = 440	Ben n = 398	Placébo n = 407	Ben n = 73	Placébo n = 75
<b>Effets néfastes, n (%)</b>						
Infection des voies respiratoires supérieures	38 (8,9)	42 (9,5)	32 (8,1)	37 (9,1)	5 (6,8)	5 (6,7)
Grippe	14 (3,3)	25 (5,7)	19 (4,8)	24 (5,9)	1 (1,4)	5 (6,7)
Pneumonie – EIG	0	4 (0,9)	2 (0,5)	3 (0,7)	2 (2,7)	3 (4,0)
Grippe – EIG	2 (0,5)	0	0	1 (0,2)	0	2 (2,7)
Réactions au site d'injection	9 (2,1)	8 (1,8)	9 (2,3)	8 (2,0)	0	2 (2,7)
Réaction d'hypersensibilité (tous types confondus)	13 (3,0)	17 (3,9)	11 (2,8)	11 (2,7)	2 (2,7)	1 (1,3)

AQLQ12+ = Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 years and older; Ben = benralizumab; CSI = corticostéroïde en inhalation; CSO = corticostéroïde par voie orale; DMMC = différence entre les moyennes des moindres carrés; EI = évènement indésirable; EIG = évènement indésirable grave; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; MC = méthode des moindres carrés; NR = non rapporté; QVLS = qualité de vie liée à la santé.

Note : l'estimation du pourcentage médian de réduction depuis le départ de la dose finale de CSO dans les deux groupes de traitement est comparée au placebo à l'aide du test de la somme des rangs de Wilcoxon, qui fournit la valeur *p* présentée. L'estimation effectuée à l'aide de la méthode de Hodges-Lehmann et les IC sont présentés. L'estimation représente la médiane pour les différences n1 x n2 entre les groupes de traitement, où n1 correspond au nombre de patients dans chaque groupe traité par le benralizumab, et n2 correspond au nombre de patients ayant reçu le placebo. Cette estimation n'est pas identique à la différence entre les médianes observées dans chaque groupe.

<sup>a</sup> Critère d'évaluation principal des essais CALIMA et SIROCCO : le modèle d'analyse statistique est un modèle binomial négatif dont les covariables sont le groupe de traitement, la région, le nombre d'exacerbations subies au cours de l'année précédente et l'utilisation de corticostéroïdes par voie orale en traitement d'entretien. La durée totale de suivi est définie comme le laps de temps écoulé depuis la répartition aléatoire jusqu'à la date de la visite de la semaine 56 (fin du traitement) ou du dernier contact avec le patient si celui-ci a été perdu au suivi. Le logarithme de la durée de suivi de chaque patient a été utilisé comme variable de décalage dans le cadre du modèle afin de tenir compte des divers temps d'exposition des patients au traitement pendant lesquels des évènements ont pu se produire. Les taux annuels d'exacerbations sont estimés à partir du modèle.

<sup>b</sup> Le modèle analyse la variation par rapport au départ du score obtenu au questionnaire AQLQ12+ = traitement + score AQLQ12+ initial + région + usage de corticostéroïdes par voie orale en traitement d'entretien + visite + traitement x visite. Le nombre de patients inclus dans l'analyse de mesures répétées représente l'ensemble des patients pour lesquels on disposait d'une évaluation initiale et d'au moins une évaluation postérieure.

<sup>c</sup> Critère d'évaluation principal de l'essai ZONDA : l'analyse principale utilise le test de la somme des rangs de Wilcoxon, utilisé pour le critère à l'abri du risque d'erreur dû à la multiplicité des tests statistiques.

Sources : rapport clinique de l'essai CALIMA<sup>4</sup>, de l'essai SIROCCO<sup>5</sup> et de l'essai ZONDA<sup>6</sup>.