

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**Avis**  
**19 juillet 2017**

*Date d'examen par la Commission : 8 mars 2017*  
*L'avis adopté par la Commission le 22 mars 2017 a fait l'objet d'une audition le 5 juillet 2017.*  
*L'avis définitif a été adopté le 19 juillet 2017.*

***reslizumab***

**CINQAERO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, flacon 10 ml**  
**B/1 flacon (CIP : 34009 300 673 8 3)**

Laboratoire TEVA SANTE

Code ATC	<b>R03DX08</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b> <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« CINQAERO est indiqué chez l'adulte en traitement additionnel de l'asthme éosinophilique sévère insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond. »</b>

SMR	<p>La Commission considère que le service médical rendu par CINQAERO est <b>important</b> uniquement en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes répondant aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• un taux d'éosinophiles sanguins <math>\geq 400</math> cellules/<math>\mu</math>L sous corticostéroïde à l'instauration du traitement ;</li> <li>• ET <ul style="list-style-type: none"> <li>○ au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral (<math>\geq 3</math> jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) ;</li> <li>○ OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.</li> </ul> </li> </ul> <p>Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.</p> <p>Le service médical rendu par CINQAERO est <b>insuffisant</b> dans les autres situations.</p>
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la démonstration dans deux études versus placebo d'une réduction des exacerbations d'asthme chez des patients ayant un asthme sévère non contrôlé ;</li> <li>• la réduction des exacerbations d'asthme nécessitant une corticothérapie systémique pendant au moins 3 jours comparativement au placebo ;</li> <li>• un effet modeste sur la qualité de vie, le VEMS et le contrôle de l'asthme évalué par le questionnaire ACQ ;</li> <li>• des données suggérant un moindre recours aux corticoïdes oraux pour prendre en charge des exacerbations dans le groupe reslizumab</li> <li>• le besoin thérapeutique non couvert chez les patients ayant un asthme sévère non contrôlé et les risques associés aux exacerbations, leur impact sur la qualité de vie et les consommations de soin qu'elles génèrent ;</li> <li>• l'absence de critères diagnostiques clairs de l'asthme à éosinophiles et les limites associées au dosage des éosinophiles sanguins ;</li> <li>• les incertitudes sur les critères permettant d'identifier en pratique clinique les patients les plus susceptibles de bénéficier de reslizumab ;</li> <li>• l'absence de données en échec de l'omalizumab.</li> </ul> <p>CINQAERO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), comme NUCALA, dans la prise en charge de l'asthme à éosinophiles sévère insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond.</p>
Recommandations de la Commission	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Demande de données</b></li> </ul> <p>La Commission de la transparence souhaite la mise en place d'un recueil de données descriptives sur les patients débutant un traitement par reslizumab. L'objectif de cette étude serait notamment de décrire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les caractéristiques des patients, de leurs antécédents d'asthme et de leurs antécédents de traitement (incluant le recours à la corticothérapie orale et à un traitement antérieur par omalizumab) ;</li> <li>- l'évolution à 12 mois du niveau de sévérité de l'asthme, des traitements concomitants à reslizumab (dont la corticothérapie orale) et les éventuels motifs d'arrêt de reslizumab.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge Médicament d'exception</b></li> </ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	16/08/2016 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie
Classification ATC	R Système respiratoire R03 Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes R03D Autres médicaments systémiques pour syndromes obstructifs voies aériennes R03DX Autres médicaments systémiques pour syndromes obstructifs voies aériennes R03DX08 reslizumab

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de CINQAERO (reslizumab), un anticorps monoclonal inhibiteur de l'interleukine-5 humaine (IL-5), sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités.

CINQAERO a obtenu une AMM chez l'adulte, en traitement additionnel, dans l'asthme à éosinophiles sévère insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond.

Il s'agit du deuxième anticorps monoclonal inhibiteur de l'IL-5 indiqué dans l'asthme à éosinophiles sévère après NUCALA (mépilizumab) [avis de la commission de la Transparence du 21 septembre 2016].

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« CINQAERO est indiqué chez l'adulte en traitement additionnel de l'asthme éosinophilique sévère insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond ».

## 04 POSOLOGIE

« CINQAERO doit être prescrit par des médecins expérimentés dans le diagnostic et la prise en charge de l'asthme sévère.

La dose recommandée est de 3 mg/kg de poids corporel administré en perfusion intraveineuse, toutes les 4 semaines. Il ne doit pas être administré par voie sous-cutanée, orale ou intramusculaire.

CINQAERO est un traitement au long cours. La décision de poursuivre ou non le traitement doit être réévaluée au minimum une fois par an en fonction de la sévérité de la maladie et du niveau de contrôle des exacerbations d'asthme. »

Se reporter au RCP pour une information détaillée.

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

### L'asthme sévère :

Selon l'ERS/ATS<sup>1</sup>, l'asthme sévère est « un asthme qui a nécessité un traitement de fond correspondant aux stades 4 et 5 de l'escalade thérapeutique de la classification GINA (association de corticostéroïdes inhalés (CI) à forte dose et de béta-2 agonistes de longue durée d'action (BLDA) ou antileucotriènes / théophylline) pendant une année ou des corticostéroïdes systémiques pendant au moins 6 mois ».

L'asthme non contrôlé ou réfractaire est défini par au moins l'un des critères suivants :

- 1) Un mauvais contrôle des symptômes : ACQ constamment > 1,5, ACT < 20<sup>2</sup> ;
- 2) Des exacerbations fréquentes sévères: au moins deux cures de corticostéroïdes systémiques (d'au moins 3 jours chacune) au cours de l'année précédente ;
- 3) Des exacerbations graves : Au moins une hospitalisation, séjour en soins intensifs ou une ventilation mécanique au cours de l'année précédente ;
- 4) Une obstruction bronchique : un VEMS (Volume Maximal Expiré en 1 Seconde) pré-bronchodilatateur < 80% de la valeur théorique.

Cette définition exclut les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance ou de comorbidités/facteurs aggravants tels que l'obésité ou les rhinosinusites chroniques.

### Les phénotypes asthmatiques :

En 2014, le GINA (global initiative for asthma) a introduit une définition de l'asthme reconnaissant son caractère hétérogène et la variabilité de ses mécanismes sous-jacents<sup>3</sup>. Wenzel propose de regrouper les phénotypes d'asthme en trois principaux groupes : les phénotypes basés sur la clinique, les phénotypes basés sur les facteurs déclenchants et les phénotypes basés sur les mécanismes inflammatoires (cf. tableau 1)<sup>4</sup>.

**Tableau 1. Potentielles catégories phénotypiques d'asthme par Wenzel<sup>4</sup>**

- **selon la clinique** : en fonction de la sévérité, de la propension aux exacerbations, du degré d'obstruction bronchique, de la résistance au traitement, de l'âge de début de la maladie ;
- **selon les facteurs déclenchants** : par l'aspirine ou les AINS, par des allergènes environnementaux, par des irritants ou des allergènes professionnels, par les menstruations, par l'exercice physique ;
- **selon les mécanismes inflammatoires mis en jeu** : éosinophilique, neutrophilique, ou pauci-granulocytaire.

Le rôle des éosinophiles dans l'inflammation des voies aériennes chez les patients asthmatiques est démontré. La présence d'éosinophiles en nombre plus élevé que la normale, déterminée dans l'expectoration, par une bronchoscopie ou l'analyse sanguine, permettrait de définir un « phénotype éosinophilique ». Cependant, la définition de l'asthme à éosinophiles n'est

<sup>1</sup> Chung et al. International ERS/ATS [European Respiratory Society/American Thoracic Society] guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014; 43: 343–373.

<sup>2</sup> ACQ [Asthma Control Questionnaire] et ACT [Asthma Control Test] sont des questionnaires d'évaluation du niveau de contrôle de l'asthme sur les 7 derniers jours pour l'ACQ et les quatre dernières semaines pour l'ACT.

<sup>3</sup> Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2017.

<sup>4</sup> Wenzel, S. E. 2006 Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. Lancet 368, 804-813.

actuellement pas normalisée. Au cours du développement clinique du reslizumab, les patients sélectionnés dans les études de phase III avaient un taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 400$  cellules/ $\mu$ L à l'instauration du traitement.

### **Le besoin médical :**

La gravité de l'asthme sévère est liée à la survenue d'exacerbations qui sont des épisodes d'aggravation des symptômes et d'obstruction bronchique qui nécessitent une intervention médicale d'urgence. Les exacerbations peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Bien que le nombre de décès soit en décroissance constante depuis les années 1980, 849 décès par asthme étaient encore recensés en France pour l'année 2013<sup>5</sup>. L'asthme entraîne également une dégradation de la qualité de vie, en particulier chez les asthmatiques sévères<sup>3</sup>.

La stratégie thérapeutique de l'asthme sévère repose sur une escalade des moyens thérapeutiques. L'escalade thérapeutique pour obtenir le contrôle de la maladie fait appel en dernier recours à la corticothérapie par voie orale mais celle-ci peut exposer le patient à des comorbidités et des effets indésirables importants (troubles digestifs, obésité, troubles psychiatriques, hypertension, ostéoporose, maladies cardiovasculaires).

Le besoin médical chez les patients atteints d'un asthme sévère réfractaire n'est que partiellement couvert.

## **06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS**

<b>NOM (DCI) Laboratoire</b>	<b>Indication</b>	<b>Date de l'avis</b>	<b>SMR</b>	<b>ASMR</b>	<b>Prise en charge</b>
NUCALA (mépolizumab) GlaxoSmithKline	Chez l'adulte, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles	21/09/2016	Important	IV	En cours

XOLAIR (omalizumab), anticorps monoclonal ciblant les IgE, a obtenu une AMM en 2006 en traitement additionnel dans l'asthme allergique persistant sévère. Il ne s'agit pas d'un comparateur de CINQAERO puisqu'il ne cible pas le même phénotype d'asthme (cependant, les populations ciblées par ces deux traitements se recouvrent partiellement).

### **► Conclusion**

**NUCALA est le comparateur cliniquement pertinent de CINQAERO.**

## **07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES**

### **07.1 Efficacité**

L'évaluation de l'efficacité de CINQAERO dans le traitement de l'asthme à éosinophiles repose principalement sur trois études :

- une étude versus placebo (3081) ayant évalué l'efficacité de 2 doses de reslizumab 0,3 mg/kg et 3,0 mg/kg sur l'évolution du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) après 16 semaines (3 administrations) ;
- deux études versus placebo (3082 et 3083) de méthodologie identique ayant évalué l'efficacité de reslizumab 3,0 mg/kg administré toutes les 4 semaines sur la réduction des exacerbations d'asthme pendant 52 semaines.

<sup>5</sup> Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès.

Les études 3081, 3082 et 3083 ont fait l'objet d'une étude d'extension en ouvert dont les données sont prises en compte dans le chapitre sur la tolérance du reslizumab.

## 7.1.1 Etude 3081

### 7.1.1.1 Méthodes

<b>Objectif de l'étude</b>	Evaluer l'efficacité et la tolérance du reslizumab, chez des patients présentant un asthme insuffisamment contrôlé par la prise de CI (fluticasone $\geq$ 440 $\mu$ g) et des éosinophiles sanguins $\geq$ 400 cellules/ $\mu$ L
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles, contrôlée versus placebo
<b>Critères de sélection</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hommes/femmes 12-75 ans ;</li> <li>• Asthme confirmé par un test de réversibilité de l'obstruction bronchique positif aux BCDA (<math>\geq</math> 12 % à l'inclusion)</li> <li>• Traité par CI (fluticasone <math>\geq</math> 440 <math>\mu</math>g/j ou eq.) avec ou sans autre traitement de fond</li> <li>• Insuffisamment contrôlé : ACQ <math>\geq</math> 1,5</li> <li>• Éosinophilie sanguine (EOS) <math>\geq</math> 400 cellules/<math>\mu</math>L</li> </ul> Un traitement d'entretien par corticostéroïde systémique était un critère de non inclusion.
<b>Lieu de l'étude</b>	68 centres (12 pays)
<b>Produits étudiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reslizumab 3,0 mg/kg</li> <li>• Reslizumab 0,3 mg/kg</li> <li>• Placebo</li> </ul> Les patients recevaient le traitement en perfusion IV toutes les 4 semaines ( $\pm$ 7 jours) pendant 12 semaines. La période de fin de traitement se terminait à la semaine 16 et les patients étaient suivis jusqu'à 90 jours ( $\pm$ 7 jours) à partir de cette date.
<b>Critère de jugement principal</b>	Le critère de jugement principal était la variation du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) sur la période de 16 semaines.
<b>Taille de l'échantillon</b>	Un échantillon de 300 patients (100 par bras) était nécessaire pour détecter une différence du VEMS entre les deux doses de reslizumab et le placebo, avec un risque alpha de 0,05 et d'une puissance d'au moins 90%. D'après les résultats d'une étude préalable (Res-5-0010), l'hypothèse retenue pour les groupes reslizumab était une variation du VEMS de 204 mL ( $\pm$ 334) au cours des 16 semaines.

### 7.1.1.2 Résultats

Un total de 315 patients a été randomisé. Parmi eux, 265 ont terminé l'étude et 50 (16 %) sont sortis prématurément (le nombre de sorties d'étude a été homogène entre les groupes ; il s'agissait principalement d'un retrait de consentement).

#### **Caractéristiques de la population de l'étude :**

Les patients étaient âgés en moyenne de 43,9 ans, 58 % étaient des femmes. A l'inclusion, ils avaient un VEMS moyen de 70,1 % de la valeur théorique, un score ACQ de 2,5 et 56 % des patients avaient eu au moins une exacerbation au cours des 12 mois précédents. Au total, 78 % des patients recevaient un traitement de fond par BDLA en association libre ou fixe à de CI.

#### **Critère de jugement principal :**

La variation du VEMS au cours des 16 semaines a été supérieure dans les bras reslizumab 3,0 mg/kg et 0,3 mg/kg comparativement au placebo. L'effet était plus marqué pour les patients du bras reslizumab 3,0 mg/kg que pour ceux du bras 0,3 mg/kg.

**Tableau 2. Variation du VEMS au cours des 16 semaines**

Bras	Placebo N = 105	Reslizumab 0,3 mg/kg N = 104	Reslizumab 3,0 mg/kg N = 106
<b>Moyenne ajustée, litres</b>	0,126	0,242	0,286
<b>Différence (reslizumab – placebo) (ES), IC<sub>95%</sub></b>		0,115 [0,016 ; 0,215]	0,160 [0,060 ; 0,259]
<b>p</b>		0,0237	0,0018

## 7.1.2 Etude 3082 et 3083

Les études 3082 et 3083 avaient un objectif et une méthodologie identique.

### 7.1.2.1 Méthodes

<b>Objectif de l'étude</b>	Evaluer l'efficacité et la tolérance du reslizumab, chez des patients présentant un asthme modéré à sévère insuffisamment contrôlé par la prise de CI (fluticasone $\geq$ 440 $\mu$ g) et un taux d'éosinophiles sanguins $\geq$ 400 cellules/ $\mu$ L
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles, contrôlée versus placebo
<b>Critères de sélection</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hommes/femmes 12 - 75 ans,</li> <li>• <math>\geq</math> 1 exacerbation ayant nécessité la prise orale, intramusculaire ou intraveineuse de corticostéroïdes pendant au moins 3 jours au cours des 12 mois précédant la sélection,</li> <li>• Asthme confirmé par un test de réversibilité de l'obstruction bronchique positif aux bronchodilatateurs de courte durée d'action (BCDA, <math>\geq</math> 12 % à l'inclusion),</li> <li>• Traité par CI (fluticasone <math>\geq</math> 440 <math>\mu</math>g/j ou eq.) avec ou sans autre traitement de fond,</li> <li>• Insuffisamment contrôlé : ACQ<sup>6</sup> <math>\geq</math> 1,5,</li> <li>• Éosinophilie sanguine (EOS) <math>\geq</math> 400 cellules/<math>\mu</math>L (mesurée durant la période de sélection).</li> </ul>
<b>Lieu de l'étude</b>	Etude 3082 : 102 centres (17 pays) Etude 3083 : 82 centres (15 pays dont la France)
<b>Produits étudiés</b>	Après une période de sélection de 2 à 4 semaines, les patients étaient randomisés selon un ratio 1:1 dans les bras suivants <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reslizumab 3,0 mg/kg</li> <li>• Placebo</li> </ul> Les patients recevaient le traitement en perfusion IV toutes les 4 semaines ( $\pm$ 7 jours) pendant 12 mois. Les patients étaient suivis jusqu'à 90 jours ( $\pm$ 7 jours) à partir de la date de fin de traitement.
<b>Critère de jugement principal</b>	Le critère de jugement principal était la réduction de la fréquence des exacerbations de l'asthme sur une période de 52 semaines. L'exacerbation de l'asthme était définie comme une aggravation de l'asthme nécessitant une des interventions médicales suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• l'utilisation d'un corticostéroïde à usage systémique, ou une augmentation de l'utilisation d'un CI pendant 3 jours ou plus (pour les patients déjà traités par des corticostéroïdes à usage systémique ou inhalé, la dose devait être augmentée d'au moins 2 fois pendant au moins 3 jours),</li> <li>• et/ou traitement d'urgence lié à l'asthme, dont au moins une des situations suivantes :               <ul style="list-style-type: none"> <li>o une visite imprévue chez le médecin pour le traitement par nébuliseur ou autre traitement d'urgence pour prévenir l'aggravation des symptômes de l'asthme,</li> <li>o une visite aux urgences pour traitement de l'asthme,</li> <li>o une hospitalisation liée à l'asthme ;</li> </ul> </li> </ul> associés à une ou plusieurs des constatations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• diminution du VEMS de 20 % ou plus de la valeur initiale,</li> <li>• diminution du Débit Exploratoire de Pointe (DEP) de 30 % ou plus de la valeur initiale sur 2 jours consécutifs,</li> <li>• aggravation des symptômes ou des signes cliniques par le médecin évaluant l'événement.</li> </ul>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	Les principaux critères de jugement secondaires évalués au cours des 16 et 52 semaines étaient : <ul style="list-style-type: none"> <li>• la variation du VEMS,</li> </ul>

<sup>6</sup> Le questionnaire ACQ (Asthma Control Questionnaire) comporte six questions d'auto-évaluation et le 7<sup>ème</sup> item est le résultat du % du VEMS prédit. Chaque item du questionnaire a un score variant de 0 à 6, le score le plus élevé indiquant un contrôle insuffisant de l'asthme. Le score total est la moyenne de tous les items. Un score > 1,5 indique un asthme non contrôlé et une variation de 0,5 est significative.



	<ul style="list-style-type: none"> <li>la variation du score au questionnaire de la qualité de vie AQLQ<sup>7</sup>,</li> <li>la variation du score au questionnaire de contrôle de l'asthme ACQ.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Pour détecter une réduction de 33 % de la fréquence des exacerbations de l'asthme (critère principal) entre le bras traité par reslizumab versus placebo, en tenant compte d'un risque alpha de 0,05, d'une puissance de 90 % et d'un taux de faux positifs de 10% maximum (nombre d'EOS) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>un échantillon de 480 patients (240 par bras) était nécessaire dans l'essai 3082, en tenant compte d'un pourcentage de sortie d'essai de 9 %</li> <li>un échantillon de 460 patients (230 par bras) était nécessaire dans l'essai 3083, en tenant compte d'un pourcentage de sortie d'essai de 5 %</li> </ul> <p>L'hypothèse retenue pour le groupe placebo était un taux de 1,20 exacerbation par patient durant l'année de l'étude.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>La population d'analyse principale était la population randomisée définie par l'ensemble des sujets randomisés ayant reçu ou non une dose de traitement.</p> <p>Cette étude a été construite pour démontrer la supériorité de reslizumab versus placebo. La multiplicité des comparaisons et des critères d'évaluation principaux et secondaires a été contrôlée par une analyse statistique hiérarchisée.</p>

### 7.1.2.2 Résultats

Dans l'étude 3082, 489 patients ont été randomisés et 488 ont reçu au moins une dose de traitement. Parmi eux, 433 ont terminé l'étude et 56 (11 %) sont sortis prématurément (les sorties étaient homogènes entre les groupes et il s'agissait principalement d'un retrait de consentement).

Dans l'étude 3083, 464 patients ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de traitement. Parmi eux, 401 ont terminé l'étude et 63 (14 %) sont sortis prématurément (principalement en raison d'un retrait de consentement).

#### **Caractéristiques des patients :**

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les bras de traitement des deux études.

Dans l'étude 3082, les patients étaient âgés en moyenne de 46,6 ans (écart-type [ET] : 14,3), 62 % étaient des femmes et leur IMC était de 27,9 kg/m<sup>2</sup> (min. : 15 ; max. : 54). Ils avaient eu en moyenne 2 exacerbations dans l'année précédente (min. : 1 ; max. : 20) et avaient un asthme inadéquatement contrôlé avec un VEMS moyen de 64 % (ET : 19) de la valeur théorique et un score ACQ de 2,7 (ET : 0,86). A l'inclusion dans l'étude, 86 % des patients recevaient un traitement de fond par bronchodilatateur BLDA en association libre ou fixe à un CI à une dose moyenne de 836 ± 412 µg/j (200–3 200). Un total de 64 patients (13 %) recevait un traitement par corticostéroïde oral.

Dans l'étude 3083, les patients étaient âgés en moyenne de 47,0 ans (ET : 13,8), 63 % étaient des femmes et leur IMC était de 27,0 kg/m<sup>2</sup> (min. : 17 ; max. : 52). Ils avaient eu en moyenne 1,9 exacerbations dans l'année précédente (min. : 1 ; max. : 12) et avaient un asthme inadéquatement contrôlé avec un VEMS moyen de 69 % (ET : 20) de la valeur théorique et un score ACQ de 2,6 (ET : 0,84). A l'inclusion dans l'étude, 82 % des patients recevaient un traitement de fond par BLDA en association libre ou fixe à un CI à une dose moyenne de 806 ± 460 µg/j (160–7 000). Un total de 42 patients (9 %) recevait un traitement par corticostéroïde oral.

<sup>7</sup> Le questionnaire AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) comporte 32 questions réparties en 4 domaines (les symptômes [11 items], les limitations d'activité de la vie courante [12 items], le retentissement psycho-affectifs [5 items], les facteurs déclenchants environnementaux [4 items]). Les patients doivent se souvenir de leurs 2 dernières semaines pour répondre à chaque question sur une échelle de 1 à 7. Le score total de 1 à 7 correspond à la moyenne de l'ensemble des réponses (7 - aucune dégradation, 1 – dégradation importante).



### **Critère de jugement principal :**

Après 52 semaines de traitement, la réduction de la fréquence des exacerbations a été supérieure dans le groupe reslizumab comparativement au placebo dans les deux études avec un rapport des taux d'exacerbations de 0,5010 (IC<sub>95%</sub> = [0,3726 ; 0,6737]) dans l'étude 3082 et de 0,4063 (IC<sub>95%</sub> = [0,2819 ; 0,5855]) dans l'étude 3083 (voir Tableau 3).

Au cours de l'étude 3082, 38 % (n = 92) des patients du groupe reslizumab versus 54 % (n = 132) des patients du groupe placebo ont eu au moins une exacerbation d'asthme. Les exacerbations ayant donné lieu à une visite aux urgences ou une hospitalisation ont été minoritaires (9 % des patients).

La fréquence des exacerbations nécessitant un traitement corticoïde à usage systémique pendant au moins 3 jours a été plus faible dans le groupe reslizumab (0,72) que dans le groupe placebo (1,60) (p < 0,0001).

Au cours de l'étude 3083, 25 % (n = 59) des patients du groupe reslizumab versus 45 % (n = 105) des patients du groupe placebo ont eu au moins une exacerbation d'asthme. Les exacerbations ayant donné lieu à une visite aux urgences ou une hospitalisation ont été minoritaires (4 % des patients dans le groupe reslizumab et 5 % dans le groupe placebo).

La fréquence des exacerbations nécessitant un traitement corticoïde à usage systémique pendant au moins 3 jours a été plus faible dans le groupe reslizumab (0,65) que dans le groupe placebo (1,66) (p < 0,0001).

**Tableau 3. Fréquence des exacerbations cliniquement significatives à la semaine 52 (études 3082 et 3083 - population randomisée)**

Etudes	Groupes de traitement	Fréquence des exacerbations d'asthme			
		Patients ayant eu au moins 1 exacerbation d'asthme, n (%)	Taux d'exacerbation ajusté IC <sub>95%</sub>	Rapport des taux d'exacerbation (reslizumab vs. placebo) IC <sub>95%</sub>	P
3082	Bras Placebo N = 244	132 (54,1)	1,8036 [1,3715 ; 2,3720]	0,5010 [0,3726 ; 0,6737]	< 0,0001
	Bras Reslizumab N = 245	92 (37,6)	0,9037 [0,6778 ; 1,2048]		
3083	Bras Placebo N = 232	105 (45,3)	2,1147 [1,3291 ; 3,3645]	0,4063 [0,2819 ; 0,5855]	< 0,0001
	Bras Reslizumab N = 232	59 (25,4)	0,8591 [0,5488 ; 1,3451]		
Analyse groupée	Bras Placebo N = 476	237 (49,8)	1,8118	0,4613 [0,3662 ; 0,5811]	< 0,0001
	Bras Reslizumab N = 477	151 (31,7)	0,8359		

### **Critères de jugement secondaires :**

- Le reslizumab a été supérieur au placebo sur le VEMS avec une différence à 52 semaines de + 126 ml (IC<sub>95%</sub> = [0,064 ; 0,188]) dans l'étude 3082 et + 90 ml (IC<sub>95%</sub> = [0,026 ; 0,153]) dans l'étude 3083 ;
- Le reslizumab a été supérieur au placebo sur la qualité de vie évaluée par le score AQLQ<sup>7</sup> avec une différence à 52 semaines de + 0,302 (p = 0,0004) dans l'étude 3082 et de +0,234 (p

= 0,0052) dans l'étude 3083. Le pourcentage de répondeurs au score AQLQ (amélioration  $\geq$  0,5) a été de 75 % dans le groupe reslizumab versus 65 % dans le groupe placebo dans l'étude 3082 ( $p = 0,0272$ ) et de 74 % versus 64 % dans l'étude 3083 ( $p = 0,0305$ ) ;

- Le reslizumab a été supérieur au placebo sur le contrôle de l'asthme évalué par le score ACQ<sup>6</sup> avec une différence à 52 semaines de 0,255 ( $p = 0,0002$ ) dans l'étude 3082 et 0,242 ( $p = 0,0003$ ) dans l'étude 3083. Le pourcentage de répondeurs au score ACQ (amélioration  $\geq$  0,5) a été de 77 % dans le groupe reslizumab versus 64 % dans le groupe placebo dans l'étude 3082 ( $p = 0,0022$ ) et de 81 % versus 62 % dans l'étude 3083 ( $p < 0,0001$ ).

Des analyses exploratoires suggèrent une réduction du nombre de patients ayant eu recours à un traitement par corticoïdes oraux pendant au moins 3 jours pour prendre en charge une exacerbation dans le groupe reslizumab par rapport au placebo (48% versus 31,4% dans l'étude 3082 et 37,1% versus 19,8% dans l'étude 3083).

### **Analyses post-hoc :**

- Chez les patients ayant un asthme sévère :

À la demande du CHMP, des analyses additionnelles ont été effectuées chez les patients atteints d'asthme sévère (sévérité définie selon la classification GINA 4-5). Au total, 763 (80 %) patients remplissaient ce critère (dans l'étude 3082, 68 % des patients avaient un asthme sévère de stade GINA 4 et 13 % de stade GINA 5 ; dans l'étude 3083, 70 % des patients avaient un stade GINA 4 et 9 % un stade GINA 5).

L'analyse groupée des études 3082 et 3083 a montré que les exacerbations ont été moins fréquentes dans le groupe reslizumab comparativement au placebo avec un rapport des taux d'exacerbations de 0,44 ( $IC_{95\%} = [0,34 ; 0,56]$ ).

- Chez les patients ayant un asthme réfractaire :

Une analyse a été effectuée chez les patients atteints d'asthme réfractaire selon la définition de l'ATS/ERS (cf. définition page 5) qui représentaient 32 % ( $n = 306$ ) des patients des deux études. Dans cette population, les résultats étaient également en faveur du reslizumab avec un rapport des taux d'exacerbations de 0,41 ( $IC_{95\%} = [0,28 ; 0,60]$ ).

## **07.2 Effets indésirables**

### **7.2.1 Exposition au reslizumab**

Un total de 2 195 sujets a reçu au moins une dose de reslizumab. Parmi ces sujets, 1 006 patients asthmatiques ont été exposés au reslizumab pendant au moins 6 mois, 759 pendant au moins 1 an et 237 pendant plus de 2 ans (jusqu'à 3 ans).

### **7.2.2 Événements indésirables survenus au cours du développement clinique**

Dans les études versus placebo<sup>8</sup>, l'incidence des événements indésirables a été comparable entre les groupes placebo (81 %) et reslizumab 3,0 mg/kg (67 %). Pour l'ensemble des événements indésirables, l'incidence dans le groupe reslizumab 3,0 mg/kg a été identique ou inférieure à celle observée dans le groupe placebo, à l'exception des tumeurs (bénignes ou malignes) pour lesquelles une incidence légèrement plus élevée a été rapportée dans le bras reslizumab 3,0 mg/kg (13 patients, 1 %) versus placebo (4 patients, < 1 %, cf. paragraphe « événements indésirables d'intérêt »).

<sup>8</sup> Etudes 3081, 3082, 3083, 3084 et RES-5-0010 ayant inclus 1 861 patients

### **7.2.2.1 Événements indésirables fréquents**

L'événement indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'asthme (23 % [n = 232] dans le groupe reslizumab et 40 % [n = 289] dans le groupe placebo). Les autres événements rapportés fréquemment (> 5 %) ont été des nasopharyngites, des infections respiratoires hautes, des céphalées et des sinusites.

### **7.2.2.2 Événements indésirables d'intérêt**

#### **Hypersensibilité et réactions anaphylactiques :**

Au total, 5 patients du groupe reslizumab (< 1 %) ont présenté une réaction anaphylactique, dont 3 ont été considérées reliées au traitement par l'investigateur.

Ces 3 patients ayant des antécédents d'allergies diverses (3/3) et d'allergie médicamenteuse (2/3), ont présenté une réaction anaphylactique rapidement au décours de la perfusion (< 20 min). La réaction anaphylactique est survenue après la 2<sup>ème</sup> dose de reslizumab chez 2 patients et la 11<sup>ème</sup> dose chez le 3<sup>ème</sup> patient. Dans tous les cas, la réaction a évolué favorablement après traitement correcteur et le traitement de l'étude a été arrêté. La recherche d'anticorps anti-reslizumab a été négative dans les 3 cas.

#### **Tumeurs malignes :**

Au total, 22 patients ont présenté une tumeur maligne : 3 dans le groupe placebo et 19 dans le groupe traité par reslizumab (2 cas supplémentaires sont survenus après l'analyse finale des résultats en septembre 2014).

Parmi les 19 patients ayant présenté une tumeur maligne dans le bras reslizumab, 4 avaient un antécédent de tumeur maligne. Un lien de causalité a été évalué par l'investigateur comme possible pour 1 patient. Dans tous les autres cas, l'investigateur a évalué que la survenue de la tumeur n'était pas reliée au traitement de l'étude.

Les tumeurs les plus fréquemment rapportées ont été les tumeurs malignes de la peau : 3 mélanomes malins et 5 non-mélanomes. Treize cas de tumeur maligne non cutanée ont été rapportés. Il s'agissait pour 8 de ces cas des tumeurs malignes les plus fréquemment rencontrées dans la population adulte générale : tumeur du poumon, du sein, de la prostate et du côlon. Parmi les 5 autres cas, il a été rapporté 1 cancer anal, 1 lymphome diffus à grandes cellules B et 1 plasmocytome.

Ces résultats ont été comparés aux données épidémiologiques issues des bases SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) et CPRD (Clinical Practice Research Datalink). L'incidence des tumeurs malignes dans le groupe traité par reslizumab était plus élevée que l'incidence attendue en population générale sans que cette différence n'atteigne la significativité statistique.

#### **Infections :**

L'incidence des infections a été plus élevée dans le groupe placebo (53 %) que dans le groupe reslizumab (41 %). Le type d'infection et leur incidence étaient comparables dans les deux groupes. Il s'agissait principalement de nasopharyngites, infections urinaires, sinusite et bronchites (cf. tableau 4).

#### **Troubles musculosquelettiques et augmentation des CPK :**

Les myalgies ont été rapportées plus fréquemment dans le bras reslizumab (10 patients, 0,97 %) que dans le bras placebo (4 patients, 0,55 %).

Les événements indésirables musculosquelettiques et survenant dans les 24 heures suivant la perfusion, ont été également plus fréquents dans le groupe reslizumab (23 patients, 2,2 %) que dans le groupe placebo (11 patients, 1,5 %). Ces événements étaient transitoires, d'intensité modérée et se sont résolus malgré la poursuite du traitement. Aucun cas de myosite, myopathie ou de rhabdomyolyse relié au traitement par l'investigateur n'a été rapporté.

Une élévation des CPK a été rapportée chez 12 patients (2 %) du bras placebo et 20 patients (2 %) du bras reslizumab 3,0 mg/kg. Aucun de ces cas n'a été évalué comme grave. Huit d'entre eux (2 [ $<1$  %] dans le bras placebo et 6 [ $<1$ %] dans le bras reslizumab 3,0 mg/kg) ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur.

### 7.2.3 Plan de gestion des risques

Les risques et actions mises en place dans le cadre du plan de gestion des risques européen sont détaillés dans le tableau 4.

**Tableau 4. Risques et actions mises en place dans le cadre du PGR Européen**

	Risques et données manquantes	Mesures de minimisation des risques
Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réactions sévères d'hypersensibilité, incluant des réactions anaphylactiques ou anaphylactoides</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesures de Routine</li> </ul>
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infections parasitaires (helminthes)</li> <li>• Tumeurs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesures de Routine</li> <li>• Mise en place d'une étude non-interventionnelle à long terme, dont l'objectif est de comparer la fréquence de survenue des tumeurs chez les patients traités par reslizumab à celle chez les patients recevant d'autres traitements</li> </ul>
Données manquantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Population pédiatrique <math>&lt; 18</math> ans</li> <li>• Population âgée <math>&gt; 75</math> ans</li> <li>• Utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement</li> <li>• Exposition au long cours, incluant le risque d'immunogénicité</li> <li>• Utilisation en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs</li> <li>• Effet sur la vaccination et sur l'utilisation de vaccins vivants ou atténués</li> <li>• Population non caucasienne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesures de routine</li> <li>• Mesures additionnelles pour l'utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement*</li> </ul>

\* Aucun effet tératogène ou foetotoxique n'a été observé au cours des études chez l'animal. Il est cependant admis que la barrière foeto-placentaire est perméable aux immunoglobulines. Les mesures mises en place seront : un suivi 1-2 et 6 mois après la naissance et un programme de surveillance des grossesses exposées au reslizumab avec recueil prospectif de données.

## 07.3 Résumé & discussion

L'efficacité du reslizumab a été évaluée au cours de trois études cliniques de phase III :

- une étude versus placebo (3081) ayant évalué l'efficacité de 2 doses de reslizumab 0,3 mg/kg et 3,0 mg/kg sur l'évolution du VEMS après 16 semaines ;
- deux études versus placebo (3082 et 3083) ayant évalué l'efficacité du reslizumab 3 mg/kg administré toutes les quatre semaines sur la réduction des exacerbations d'asthme pendant 52 semaines.

### 7.3.1 Etudes 3081

L'étude 3081 a évalué l'efficacité du reslizumab sur l'évolution du VEMS à 16 semaines. Elle a inclus 315 patients ayant un asthme modéré à sévère et un taux d'éosinophiles  $\geq 400$  cellules/ $\mu\text{L}$  à l'entrée dans l'étude. Au total, 56 % avaient eu au moins une exacerbation dans l'année précédente. Un traitement d'entretien par corticostéroïde systémique était un critère d'exclusion.

Les patients recevant reslizumab ont eu une augmentation plus importante du VEMS au cours des 16 semaines de l'étude que les patients ayant reçu le placebo (différence reslizumab versus placebo : 160 ml,  $p = 0,0018$ ).

### 7.3.2 Etudes 3082 et 3083

Les études 3082 et 3083, de méthodologie identique, ont évalué l'efficacité du reslizumab sur la fréquence des exacerbations pendant 52 semaines. Elles ont inclus 953 patients ayant un asthme modéré à sévère insuffisamment contrôlé par des corticostéroïdes inhalés de dose moyenne à élevée (au moins 440 µg de fluticasone ou équivalent) et avec un taux d'éosinophiles  $\geq 400$  cellules/ $\mu\text{L}$  à l'entrée dans l'étude. Les patients avaient eu 2 exacerbations en moyenne dans l'année précédente et 12 % avaient un traitement de fond par corticostéroïde oral.

#### **Efficacité sur les exacerbations d'asthme (critère de jugement principal) :**

Il y a eu moins d'exacerbations d'asthme (définies comme une aggravation de l'asthme imposant l'utilisation de corticostéroïdes systémiques et/ou un traitement d'urgence lié à l'asthme) après 52 semaines dans le groupe reslizumab comparativement au placebo. L'analyse groupée des deux études a montré un taux annuel d'exacerbation d'asthme de 1,81 dans le groupe placebo versus 0,84 dans le groupe reslizumab ( $p < 0,0001$ ), soit une réduction du risque d'exacerbations de 54 % ( $\text{IC}_{95\%} = [16 ; 63]$ ).

La proportion de patients n'ayant pas présenté d'exacerbation d'asthme pendant les 52 semaines de traitement a été plus élevée dans le groupe reslizumab 3 mg/kg (62 % et 75 %) que dans le groupe placebo (46 % et 55 %) respectivement dans les études 3082 et 3083.

Des résultats équivalents ont été observés au cours des analyses post hoc réalisées dans le sous-groupe des patients atteints d'asthme sévère (stade 4 et 5 de la classification GINA) et chez les patients atteints d'asthme réfractaire.

Dans les deux études, la fréquence des exacerbations nécessitant une corticothérapie systémique pendant au moins 3 jours a été plus faible dans le groupe reslizumab par rapport au placebo : 0,72 versus 1,60 dans l'étude 3082 ( $p < 0,0001$ ) et 0,65 versus 1,66 dans l'étude 3083).

Aucune différence n'a été observée quant au nombre d'admissions à l'hôpital ou aux urgences.

#### **Efficacité sur les critères de jugement secondaires :**

- Sur le VEMS : le reslizumab a été supérieur au placebo sur l'amélioration du VEMS dans les deux études (+ 126 ml et + 90 ml dans l'étude 3083) mais la différence était faible (inférieure à 100 ml) dans l'étude 3083 ;
- Sur la qualité de vie : le pourcentage de répondants au score AQLQ (amélioration  $\geq 0,5$ ) a été de 75 % dans le groupe reslizumab versus 65 % dans le groupe placebo dans l'étude 3082 et de 74 % versus 64 % dans l'étude 3083, toutefois, la différence moyenne de ce score entre les deux groupes (0,27) bien que statistiquement significative n'atteint pas le seuil de pertinence clinique ;
- Sur le contrôle de l'asthme : il y a eu plus de répondants au score ACQ (amélioration  $\geq 0,5$ ) dans le groupe reslizumab que dans le groupe placebo (77 % versus 64 % dans l'étude 3082 et de 81 % versus 62 % dans l'étude 3083), toutefois, la différence moyenne de ce score entre les deux groupes (0,25), bien que statistiquement significative, n'atteint pas le seuil de pertinence clinique.

### 7.3.3 Effets indésirables

Dans le cadre des études cliniques versus placebo, des événements liés au traitement d'intensité sévère ont été rapportés chez moins de 1 % des patients (7 patients du groupe reslizumab et 1 patient du groupe placebo).

Le risque identifié avec le reslizumab est principalement un risque de survenue de réaction anaphylactique qui a concerné trois patients. Celle-ci a entraîné l'arrêt du traitement dans les trois cas. L'évolution a été favorable et sans séquelle après prise en charge.

Une augmentation transitoire et asymptomatique de la créatinine phosphokinase (CPK) a été plus fréquemment rapportée dans le groupe reslizumab comparativement au placebo (6 patients du groupe reslizumab et 2 patients du groupe placebo).

Au cours du développement clinique, 19 patients du groupe reslizumab contre 3 dans le groupe placebo ont eu un diagnostic de tumeur maligne. Un lien de causalité avec le reslizumab a été

évalué comme possible pour un patient atteint de lymphome. Une étude visant à évaluer la fréquence de survenue des tumeurs chez les patients traités par reslizumab comparativement à celle chez les patients recevant d'autres traitements est prévue dans le cadre du plan de gestion de risques.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

La prise en charge thérapeutique de l'asthme est fondée sur l'escalade des moyens thérapeutiques avec principalement deux types de médicaments à visée symptomatique :

- les traitements de la crise : les bronchodilatateurs bêta-agonistes inhalés de courte durée d'action utilisés ;
- les traitements de fond : les corticostéroïdes inhalés (CI) en monothérapie ou en association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (BLDA) ou à un anti-leucotriène, un anticholinergique, ou à la théophylline à libération prolongée.

Le GINA<sup>3</sup> définit cinq stades de traitement, l'asthme sévère correspondant aux stades 4 et 5 (voir Figure 1) :

- Stade 4 : maladie nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CI à doses modérées ou fortes et de BLDA, éventuellement complété par d'autre(s) bronchodilatateur(s) ou anti-inflammatoire(s) ;
- Stade 5 : maladie de stade 4 non contrôlée nécessitant en traitement de fond, l'adjonction de corticostéroïdes par voie orale ou injectable ou d'un anticorps monoclonal anti-IgE (omalizumab) en cas d'asthme allergique ou anti-IL5 (mépilizumab, reslizumab) en cas d'asthme à éosinophiles.

### **Place de reslizumab dans la stratégie thérapeutique :**

CINQAERO est une nouvelle alternative thérapeutique chez les patients atteints d'un asthme sévère réfractaire à éosinophiles.

La Commission définit les patients susceptibles de bénéficier de reslizumab comme suit :

- des patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 400$  cellules/ $\mu\text{L}$  sous corticostéroïdes à l'instauration du traitement<sup>\*9</sup> ;
- ET
  - des patients ayant eu au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral ( $\geq 3$  jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (stade 4/5 GINA) ;
  - OU des patients traités par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

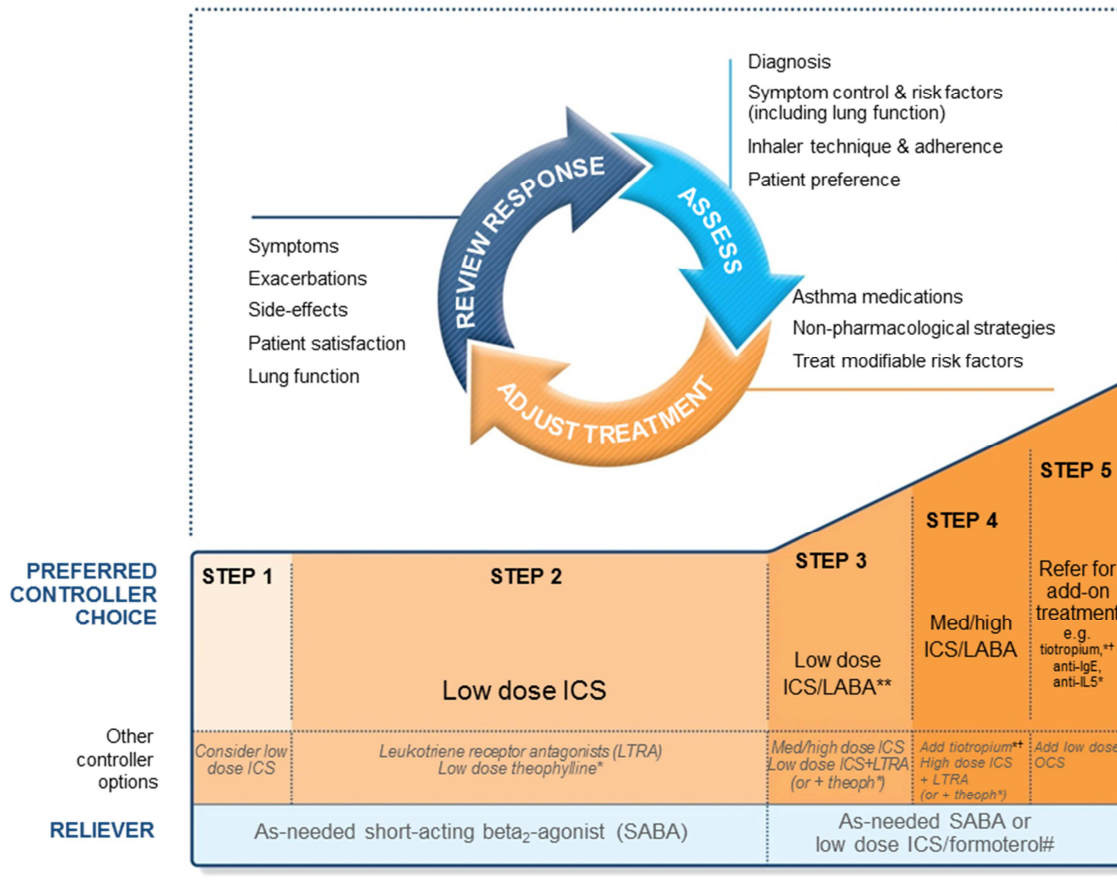
Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.

---

<sup>9</sup> Critère d'inclusion des études cliniques de phase III ayant permis l'AMM



**Figure 1. Stratégie thérapeutique de l'asthme (Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2017)**



**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 09.1 Service Médical Rendu

► L'asthme persistant sévère mal contrôlé expose les patients à la survenue d'exacerbations sévères conduisant à des hospitalisations ou au traitement en unité de soins intensifs et pouvant engager le pronostic vital.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de fond à visée symptomatique chez les patients adultes atteints d'un asthme sévère réfractaire à éosinophiles.

► Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.

► Cette spécialité est un traitement de seconde intention en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes répondant aux critères suivants :

- un taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 400$  cellules/ $\mu$ L sous corticostéroïdes à l'instauration du traitement par reslizumab ;
- ET
  - au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral ( $\geq 3$  jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (stade 4/5 GINA) ;
  - OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

► Intérêt de santé publique :

L'asthme sévère représente un problème de santé publique du fait notamment de sa fréquence, des maladies associées, de la mortalité, ainsi que du poids économique généré. Il existe un besoin non couvert par les traitements existants. Au vu des données des essais cliniques, il n'est pas attendu que CINQAERO ait un impact sur la santé publique.

Il existe une alternative thérapeutique.

**La Commission considère que le service médical rendu par CINQAERO est important uniquement en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes répondant aux critères suivants :**

- un taux d'éosinophiles sanguins  $\geq 400$  cellules/ $\mu$ L sous corticostéroïdes à l'instauration du traitement ;
- ET
  - au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral ( $\geq 3$  jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (stade 4/5 GINA) ;
  - OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

**Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.**

**Le service médical rendu par CINQAERO est insuffisant dans les autres situations.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

## 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration dans deux études versus placebo d'une réduction des exacerbations d'asthme chez des patients ayant un asthme sévère non contrôlé ;
- la réduction des exacerbations d'asthme nécessitant une corticothérapie systémique pendant au moins 3 jours comparativement au placebo ;
- un effet modeste sur la qualité de vie, le VEMS et le contrôle de l'asthme évalué par le questionnaire ACQ ;
- des données suggérant un moindre recours aux corticoïdes oraux pour prendre en charge des exacerbations dans le groupe reslizumab
- le besoin thérapeutique non couvert chez les patients ayant un asthme sévère non contrôlé et les risques associés aux exacerbations, leur impact sur la qualité de vie et les consommations de soin qu'elles génèrent ;
- l'absence de critères diagnostiques clairs de l'asthme à éosinophiles et les limites associées au dosage des éosinophiles sanguins ;
- les incertitudes sur les critères permettant d'identifier en pratique clinique les patients les plus susceptibles de bénéficier de reslizumab ;
- l'absence de données en échec de l'omalizumab ;

**CINQAERO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), comme NUCALA, dans la prise en charge de l'asthme à éosinophiles sévère insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond.**

## 09.3 Population cible

D'après l'enquête ESPS menée en 2006 en population générale<sup>10</sup>, la prévalence de l'asthme a été estimée à 6,7 % (IC 95 % : 6,4 à 7,1), ce qui, rapporté à la population française âgée de 18 ans et plus représente environ 3,5 millions de patients. Parmi eux, 3,4 % avaient un asthme sévère (paliers de traitement 4 et 5 de la classification GINA) et avaient un asthme non contrôlé<sup>11</sup> soit environ 120 000 patients.

Dans une étude d'intervention<sup>12</sup>, il a été conclu que seuls 50 % des patients avaient effectivement un asthme réfractaire après recherche et prise en charge des facteurs évitables de non contrôle (mauvaise technique d'inhalation, un traitement de fond inadapté, manque d'observance, comorbidités ou facteurs de risque non pris en charge). En appliquant ce pourcentage, environ 60 000 adultes auraient un asthme sévère réfractaire en France.

Les données ne permettent pas de quantifier précisément la population cible de reslizumab parmi ces patients.

<sup>10</sup> IRDES. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Janvier 2011.

<sup>11</sup> Le non contrôle de l'asthme étant défini comme suit : 1) 3 critères : symptômes diurnes  $\geq 1$  fois par semaine mais  $< 1$  fois par jour + symptômes nocturnes  $< 2$  fois par mois à 2 à 4 fois par semaine + limitation d'activité physique ou 2) 1 critère : symptômes diurnes environ une fois par jour ou tout le temps ou symptômes nocturnes presque toutes les nuits.

<sup>12</sup> Heaney LG, Conway E, Kelly C, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. Thorax 2003; 58: 561–566.

On estime à environ 60 000, le nombre de patients adulte ayant un asthme sévère réfractaire en France. Parmi ces patients, la population cible de reslizumab ne peut être précisément quantifiée. Elle est vraisemblablement très inférieure à 60 000 personnes.

## 010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► **Conditionnement :**

Il est adapté aux conditions de prescription.

### ► **Demande de données :**

La Commission de la transparence souhaite la mise en place d'un recueil de données descriptives sur les patients débutant un traitement par reslizumab. L'objectif de cette étude serait notamment de décrire :

- les caractéristiques des patients, de leurs antécédents d'asthme et de leurs antécédents de traitement (incluant le recours à la corticothérapie orale et à un traitement antérieur par omalizumab) ;
- l'évolution à 12 mois du niveau de sévérité de l'asthme, des traitements concomitants au reslizumab (dont la corticothérapie orale) et les éventuels motifs d'arrêt du reslizumab.

### ► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge :**

Médicament d'exception