



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

BROMURE D'UMÉCLIDIINIUM

(Incruse Ellipta — GlaxoSmithKline inc.)

Indication : la maladie pulmonaire obstructive chronique

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'ajouter l'uméclidinium à la liste des médicaments assurés dans le traitement bronchodilatateur d'entretien prolongé, à raison d'une prise quotidienne, de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), dont la bronchite chronique et l'emphysème, sous réserve des conditions ci-dessous :

Conditions :

- Inscrire sur la liste selon les mêmes modalités que les autres antagonistes muscariniques à longue durée d'action (AMLA) employés seuls dans le traitement de la MPOC.
- Réserver son emploi à la monothérapie (si un traitement combiné est nécessaire, recourir à une association médicamenteuse réunissant un agoniste bêta à longue durée d'action [ABLA] et un AMLA).
- Le coût de l'uméclidinium pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui d'autres AMLA utilisés en monothérapie dans la prise en charge de la MPOC.

Motifs de la recommandation :

1. Quatre essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR), les études AC4115408 (N = 206), DB2113373 (N = 1 536), DB2114417 (N = 349) et DB2114418 (N = 308), démontrent que l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg est supérieur au placebo dans l'amélioration de la fonction pulmonaire de patients atteints de MPOC modérée ou grave. Les ECR AC4115408 et DB2113373, qui évaluent la qualité de vie liée à la santé, constatent que l'uméclidinium est supérieur au placebo sur ce plan.
2. Au prix indiqué par le fabricant (█████ \$ les 30 doses), le coût journalier du traitement par l'uméclidinium (█████ \$) est inférieur à celui de tous les autres AMLA sur le marché selon les prix courants (gamme de 1,77 \$ à 2,17 \$ par jour).
3. À noter que, dans les cas où la bithérapie réunissant un AMLA et un ABLA est nécessaire, les associations médicamenteuses ABLA/AMLA offertes actuellement sont toutes moins coûteuses que le traitement combinant l'uméclidinium et un ABLA.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Contexte :

L'uméclidinium est un AMLA indiqué dans le traitement bronchodilatateur d'entretien prolongé, à raison d'une prise quotidienne, de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints de MPOC, y compris la bronchite chronique et l'emphysème. Il se présente en poudre sèche pour inhalation par la voie orale à l'aide du dispositif Ellipta. La posologie recommandée par Santé Canada est d'une dose de 62,5 µg une fois par jour.

Résumé des considérations du PCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique d'ECR portant sur l'uméclidinium, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

Observations de patients

Voici le résumé des observations transmises par deux groupes de patients et d'aidants en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- La MPOC a des répercussions sur tous les aspects de la vie au jour le jour ou presque, notamment sur les activités physiques et les activités de loisir, ainsi que sur les relations familiales et amicales. Les symptômes les plus courants sont la fatigue et l'essoufflement, mais il y a également l'expectoration excessive, la respiration sifflante, les infections pulmonaires fréquentes et la toux. L'incapacité à accomplir les activités de la vie quotidienne, qui s'installe au fil du temps, peut conduire le patient à la dépression et au désespoir, entraîner un sentiment de frustration et de dévalorisation.
- Les poussées sont une source d'inquiétude pour les patients, car elles ont des répercussions sur leur état de santé à brève et à longue échéance, notamment le déclin de la fonction pulmonaire, l'anxiété accrue, la détérioration de la qualité de vie, le retrait social, l'aggravation des poussées et le risque accru d'hospitalisation et de mortalité.
- Les traitements actuels soulagent les symptômes de la MPOC dans une certaine mesure, mais leur efficacité diminue avec le temps. En outre, ils entraînent divers effets indésirables importants, problématiques pour les patients.
- Les patients souhaiteraient avoir à leur disposition des médicaments qui amélioreraient la fonction pulmonaire et la qualité de vie tout en réduisant les poussées, en freinant l'évolution de la maladie et augmentant la survie. La question de la perte d'efficacité de certains médicaments employés à long terme les préoccupe, d'où la nécessité à leurs yeux d'un traitement commode efficace dans le traitement d'entretien de longue durée.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM couvre six ECR à double insu (AC4115408 [N = 206], DB2113373 [N = 1 536], DB2114417 [N = 349], DB2114418 [N = 308], DB2116132 [N = 207] et DB2116133 [N = 182]). Le PCEM a toutefois exclu les études DB2116132 et DB2116133 en raison d'un certain nombre de lacunes méthodologiques (sélection du principal paramètre d'intérêt, procédure d'analyse statistique hiérarchique et priorisation des comparaisons entre traitements). Les participants des études retenues sont âgés de 40 ans ou plus et sont atteints de MPOC modérée ou grave.

- L'étude AC4115408 est un ECR en groupes parallèles de 12 semaines comparant l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg, l'uméclidinium à la dose de 125 µg et le placebo.

- L'étude DB2113373 est un ECR en groupes parallèles de 24 semaines comparant l'umécliclidinium à la dose de 62,5 µg, l'umécliclidinium couplé au vilantérol (62,5 µg-25 µg), le vilantérol à la dose de 25 µg et le placebo.
- Les études DB2114417 et DB2114418 sont des ECR à deux périodes en chassé-croisé comparant l'umécliclidinium à la dose de 62,5 µg, l'umécliclidinium couplé au vilantérol (62,5 µg-25 µg), l'umécliclidinium couplé au vilantérol (125 µg-25 µg), l'umécliclidinium à la dose de 125 µg, le vilantérol à la dose de 25 µg et le placebo.

Le PCEM dans son examen méthodique et le CCEM dans ses délibérations ont fait abstraction des données sur l'umécliclidinium à la dose de 125 µg une fois par jour, sur le vilantérol à la dose de 25 µg une fois par jour et sur l'association umécliclidinium/vilantérol 125 µg-25 µg, car les médicaments à ces doses ne sont pas d'usage autorisé par Santé Canada. En outre, l'examen du PCEM ne tient pas compte des groupes traités par l'association umécliclidinium/vilantérol 62,5 µg-25 µg, ces données ayant été prises en considération dans l'examen méthodique portant sur Anoro Ellipta.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a pris en considération ceux que voici :

- La mortalité toutes causes confondues et la mortalité liée à la MPOC.
- L'utilisation de ressources sanitaires, à savoir toute communication avec un prestataire de soins et de services de santé à propos de l'état de santé pulmonaire d'un patient, sans lien avec l'étude.
- La poussée de la maladie, qui s'entend de l'aggravation aiguë de symptômes de la MPOC nécessitant une antibiothérapie, une corticothérapie systémique, un traitement d'urgence ou l'hospitalisation (autre traitement que celui à l'étude ou salbutamol comme médicament de secours).
- Le volume expiratoire maximal par seconde en période de creux (VEMS minimal), soit le volume d'air expulsé en une seconde après une pleine inspiration. La mesure est la moyenne des trois mesures les plus élevées sur huit mesures à l'épreuve de spirométrie effectuée 23 heures et 24 heures après la dose. Plus la note est haute, meilleure est la fonction pulmonaire, et l'écart minimal d'importance clinique pour ce paramètre va de 0,10 l à 0,14 l ou une variation de 5 % à 10 % de la valeur initiale.
- La tolérance à l'effort évaluée en mesurant le temps nécessaire au patient pour effectuer le test de la navette. Épreuve normalisée au rythme constant, le test de la navette évalue la tolérance à l'effort du patient qui marche le plus longtemps possible (durée maximale de 20 minutes). L'épreuve se déroule trois heures après la dernière dose prévue (semaine 12). Plus la note est élevée, plus la tolérance à l'effort est grande, et l'écart minimal d'importance clinique est une variation de 65 à 70 secondes pour le même patient.
- L'indice transitionnel de dyspnée, instrument utilisé par un intervieweur pour mesurer l'évolution de l'essoufflement du patient par rapport au moment de référence. Il comprend trois catégories : l'incapacité fonctionnelle, l'ampleur de la tâche et l'ampleur de l'effort. L'évaluation s'effectue selon une échelle à 7 échelons allant de -3 (détérioration majeure) à 3 (amélioration majeure); la somme des notes produit le score principal, qui va de -9 à 9. Plus le score est bas, plus la dyspnée s'aggrave; l'écart minimal d'importance clinique est d'un point.

- Le St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), questionnaire de 50 items rempli par le patient évaluant les répercussions de la maladie respiratoire sur l'état de santé et le bien-être. Le questionnaire porte sur trois dimensions : les symptômes, le degré d'activité et les répercussions de la maladie. Le score total va de 0 à 100; plus le score est haut, plus la qualité de vie liée à la santé s'est détériorée. La variation de 4,0 points du score total est considérée comme l'écart minimal d'importance clinique.
- Le recours au salbutamol comme médicament de secours, plus précisément le nombre de bouffées dans les 24 dernières heures pour atténuer les symptômes de la MPOC.
- Les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effets indésirables.

Le VEMS minimal est le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans les études AC4115408 et DB2113373. Les études examinant la tolérance à l'effort (DB2114417 et DB2114418) se penchent sur deux principaux paramètres d'intérêt : le VEMS minimal et les résultats au test de la navette.

Efficacité

- La variation moyenne du VEMS minimal, du début de l'étude à la fin de la période de traitement, est statistiquement plus grande dans le groupe de l'uméclidinium à raison de 62,5 µg que dans le groupe du placebo dans les études en groupes parallèles de 12 et 24 semaines et dans les études portant sur la tolérance à l'effort. La variation est d'importance clinique (variation moyenne par les moindres carrés [MC] > 0,1 l) dans trois essais cliniques (AC4115408, DB2113373 et DB2114418). La différence entre uméclidinium 62,5 µg et placebo sur le plan de la variation moyenne MC va comme suit :
 - étude AC4115408 : 0,13 l (Intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,05 à 0,20);
 - étude DB2113373 : 0,12 l (IC à 95 % de 0,08 à 0,16);
 - étude DB2114417 : 0,09 l (IC à 95 % de 0,03 à 0,14);
 - étude DB2114418 : 0,14 l (IC à 95 % de 0,09 à 0,20).
- Dans les études examinant la tolérance à l'effort, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le groupe de l'uméclidinium à raison de 62,5 µg et le groupe du placebo quant aux résultats du test de la navette trois heures après la dernière dose à la semaine 12. La différence entre les deux groupes sur le plan de la variation moyenne MC va comme suit :
 - étude DB2114417 : 26,5 secondes (IC à 95 % de -25,9 à 78,9);
 - étude DB2114418 : 25,0 secondes (IC à 95 % de -41,0 à 91,0).
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre uméclidinium 62,5 µg et placebo du point de vue du score moyen ajusté de l'indice transitionnel de dyspnée dans l'étude de 12 semaines, mais il y en a une dans l'étude de 24 semaines. La différence entre les deux groupes quant à la variation moyenne MC va comme suit :
 - étude AC4115408 : 1,0 (IC à 95 % de 0,0 à 2,0);
 - étude DB2113373 : 1,0 (IC à 95 % de 0,5 à 1,5).
- Dans les études en groupes parallèles il y a une différence statistiquement significative et d'importance clinique entre uméclidinium 62,5 µg et placebo quant à l'amélioration du score total au questionnaire SGRQ :
 - étude AC4115408 : -7,9 (IC à 95 % de -12,2 à -3,6);
 - étude DB2113373 : -4,7 (IC à 95 % de -7,1 à -2,3).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Dans toutes les études, les incidents indésirables les plus fréquents sont la céphalée et la rhinopharyngite. Le pourcentage de patients subissant un incident indésirable à tout le moins est semblable dans le groupe du placebo et le groupe de l'uméclidinium 62,5 µg des études en groupes parallèles (AC4115408 et DB2113373). Mais, dans les études examinant la tolérance à l'effort, le pourcentage de patients subissant des incidents indésirables est numériquement plus élevé dans le groupe du placebo que dans le groupe de l'uméclidinium 62,5 µg :
 - étude AC4115408 : 39 % pour l'uméclidinium 62,5 µg contre 35 % pour le placebo;
 - étude DB2113373 : 52 % pour l'uméclidinium 62,5 µg contre 46 % pour le placebo;
 - étude DB2114417 : 12 % pour l'uméclidinium 62,5 µg contre 27 % pour le placebo;
 - étude DB2114418 : 30 % pour l'uméclidinium 62,5 µg contre 39 % pour le placebo.
- Dans les études AC4115408 et DB2114418, le pourcentage de patients aux prises avec un incident indésirable grave est le même dans les groupes du placebo et de l'uméclidinium 62,5 µg. Cependant, il est plus haut dans le groupe de l'uméclidinium 62,5 µg que dans le groupe du placebo dans l'étude DB2113373 et plus bas dans le groupe de l'uméclidinium 62,5 µg que dans le groupe du placebo dans l'étude DB2114417 :
 - étude AC4115408 : 1 % pour l'uméclidinium 62,5 µg contre 1 % pour le placebo;
 - étude DB2113373 : 6 % pour l'uméclidinium 62,5 µg contre 3 % pour le placebo;
 - étude DB2114417 : 0 % pour l'uméclidinium 62,5 µg contre 4 % pour le placebo;
 - étude DB2114418 : 3 % pour l'uméclidinium 62,5 µg contre 3 % pour le placebo.
- La proportion de patients ayant mis un terme prématurément à leur participation à l'étude en raison d'effets indésirables va comme suit :
 - étude AC4115408 : 1 % du groupe uméclidinium 62,5 µg contre 0 % du groupe placebo;
 - étude DB2113373 : 8 % du groupe uméclidinium 62,5 µg contre 3 % du groupe placebo;
 - étude DB2114417 : 4 % du groupe uméclidinium 62,5 µg contre 5 % du groupe placebo;
 - étude DB2114418 : 3 % du groupe uméclidinium 62,5 µg contre 5 % du groupe placebo.
- Les patients sont préoccupés par la sécheresse buccale et l'enrouement causés par les bronchodilatateurs et les effets indésirables provoqués par la prednisone ou les antibiotiques utilisés dans le traitement de la poussée de la maladie. Aucun cas d'enrouement n'est rapporté dans les études et moins de 1 % des patients de tous les groupes d'intervention ont dû composer avec la sécheresse buccale.

Cout et rentabilité

La comparaison de coûts du fabricant oppose l'uméclidinium à d'autres AMLA employés seuls dans le traitement de la MPOC : tiotropium à la dose de 18 µg une fois par jour, bromure de glycopyrronium à la dose de 50 µg une fois par jour et bromure d'aclidinium à la dose de 400 µg deux fois par jour. La perspective de l'analyse est celle d'un payeur public. Le coût des médicaments est calculé en fonction des prix indiqués sur la liste des médicaments assurés (novembre 2014) du Programme de médicaments de l'Ontario. Le postulat de l'efficacité semblable des médicaments s'appuie sur une comparaison de traitements indirecte commandée par le fabricant, qui indique que l'uméclidinium et tous les comparateurs sont de même efficacité clinique sur les plans de la fonction pulmonaire (VEMS minimal à la semaine 12) et d'autres paramètres cliniques (VEMS minimal à la semaine 24, score SGRQ, indice transitionnel de dyspnée et utilisation d'un médicament de secours).

De l'avis du PCEM, certains aspects de l'analyse pharmacoéconomique du fabricant en limitent la portée :

- La comparaison de traitements indirecte du fabricant fait abstraction des poussées et de la tolérance à l'effort.
- En raison des limites de la comparaison de traitements indirecte, l'efficacité comparative de l'umécldinium et d'autres AMLA demeure incertaine.
- L'analyse passe outre les ABLA en monothérapie et les associations d'un ABLA et d'un corticostéroïde en inhalation, qui sont des comparateurs appropriés.

Au prix indiqué (■■■■ \$ les 30 doses; ■■■■ \$ par jour), l'umécldinium coûte moins cher que les autres AMLA offerts sur le marché (aclidinium ou glycopyrronium à 1,77 \$ par jour, tiotropium à 2,17 \$ par jour). Par contre, il est plus coûteux que la plupart des ABLA utilisés seuls (gamme de 1,55 \$ à 1,87 \$ par jour). Dans le cas où la bithérapie réunissant un AMLA et un ABLA est nécessaire, les associations médicamenteuses AMLA/ABLA offertes actuellement sont moins chères que toutes les combinaisons possibles d'umécldinium et d'un ABLA.

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- L'umécldinium en tant qu'élément d'Anoro Ellipta (association médicamenteuse d'umécldinium et de vilantérol) a déjà fait l'objet d'un examen de la part du PCEM; le Comité a recommandé son inscription sur la liste des médicaments assurés sous réserve de critères cliniques.
- Il y a un risque d'augmentation de la dose des médicaments employés dans le traitement de la MPOC. Rien de probant n'indique que l'augmentation de la dose d'umécldinium au-delà de la dose recommandée dans la monographie (soit, 62,5 µg par jour) se traduirait par un plus grand effet bénéfique pour le patient. De plus, l'augmentation de la dose entraînerait un coût supplémentaire pour les régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'absence de preuves sur les aspects que voici :

- Aucune étude à ce jour ne compare directement l'umécldinium à une autre monothérapie à longue durée d'action dans la prise en charge de la MPOC.
- En l'absence de preuves comparatives, impossible d'évaluer l'innocuité de l'umécldinium par rapport à d'autres médicaments à longue action employés seuls.
- Les études retenues ne sont pas conçues ou n'ont pas la puissance suffisante pour évaluer les différences entre les interventions des points de vue de la mortalité et de la morbidité.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} 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.

Réunion du 19 août 2015

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Un membre s'est abstenu de voter en raison d'un conflit d'intérêts.

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 a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

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'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.