



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### ACLIDINIUM ET FORMOTÉROL

(Duaklir Genuair — AstraZeneca Canada inc.)

Indication : la maladie pulmonaire obstructive chronique

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'ajouter l'association médicamenteuse de bromure d'acéclidinium et de formotérol à la liste des médicaments couverts dans le traitement bronchodilatateur d'entretien prolongé 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 :

- Ajouter à la liste des médicaments couverts selon les mêmes modalités que les autres associations médicamenteuses réunissant un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA) et un agoniste bêta à longue durée d'action (ABLA).
- Le coût de l'association acéclidinium-formotérol pour le régime d'assurance médicaments ne saurait dépasser celui des autres associations AMLA-ABLA couvertes.

#### Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques pivots, comparatifs et randomisés (ECR) (LAC 30 [N = 1 726] et LAC 31 [N = 1 668]) démontrent que l'association acéclidinium-formotérol est supérieure au placebo dans l'amélioration du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), de la dyspnée et de la qualité de vie liée à la santé.
2. Un ECR (LAC 39 [N = 933]) démontre que l'association acéclidinium-formotérol est supérieure à l'association salmétérol-fluticasone dans l'amélioration du VEMS de pointe et aussi efficace qu'elle dans l'amélioration du VEMS de creux, de la dyspnée et de la qualité de vie liée à la santé.
3. Au prix indiqué par le fabricant (74,10 \$ pour 60 activations du dispositif ou 2,47 \$ par jour), l'association acéclidinium-formotérol coûte moins cher que d'autres associations AMLA-ABLA (2,67 \$ à 2,70 \$ par jour) et que des AMLA et ABLA administrés séparément (3,26 \$ à 3,85 \$ par jour).

#### Contexte :

L'association d'acéclidinium et de formotérol est formée d'un AMLA (400 µg de bromure d'acéclidinium) et d'un ABLA (12 g de fumarate de formotérol dihydraté); elle se présente sous la forme d'une poudre sèche pour inhalation à l'aide du dispositif multidose Genuair. Elle est

indiquée dans le traitement bronchodilatateur d'entretien prolongé, à raison d'une prise deux fois par jour, de l'obstruction des voies respiratoires des patients atteints d'une MPOC, y compris la bronchite chronique et l'emphysème. La posologie recommandée est d'une bouffée en inhalation deux fois par jour.

### Résumé des éléments pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : les renseignements transmis par le fabricant au sujet de la justification thérapeutique, de la place du médicament dans le traitement, de la bioéquivalence, de l'efficacité et des effets néfastes de l'usage simultané d'acétylcholine et de formotérol, 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 ou presque de la vie au jour le jour, 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 la détérioration de la fonction pulmonaire et de la qualité de vie, l'anxiété accrue, 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'options commodes et efficaces dans le traitement d'entretien de longue durée.

### Essais cliniques

L'examen du PCEM porte sur cinq ECR multinationaux à double insu dont les participants âgés de 40 ans ou plus sont atteints de MPOC modérée ou grave stable et ont des antécédents de tabagisme (10 paquets-années au bas mot). Deux des essais cliniques (LAC 30 [N = 1 726] et LAC 31 [N = 1 668]) sont des études pivots comparant l'association médicamenteuse acétylcholine-formotérol au placebo, à l'acétylcholine seul et au formotérol seul. L'étude LAC 36 est la phase de prolongation de 28 semaines de l'étude LAC 31 aux États-Unis et au Canada (N = 716). L'étude LAC 39 (N = 933) est une étude de non-infériorité comparant l'association médicamenteuse acétylcholine-formotérol à l'association de salmétérol et de fluticasone. L'étude LAC 32 (N = 590) évalue l'innocuité et la tolérabilité à long terme de l'association médicamenteuse acétylcholine-formotérol comparativement au formotérol en monothérapie.

### **Paramètres d'intérêt**

Le Comité a passé en revue les paramètres que voici :

- La poussée de la maladie qui s'entend de l'épisode caractérisé par l'aggravation symptomatique ou l'apparition de deux ou plus des symptômes suivants, qui s'étend sur trois jours et nécessite une modification du traitement : essoufflement ou dyspnée, respiration superficielle et rapide, production d'expectorations, purulence du crachat, toux, respiration sifflante et serrement de poitrine. La poussée nécessite le recours à l'antibiothérapie ou à la corticothérapie systémique ou une modification importante des médicaments agissant sur les voies respiratoires.
- Le VEMS dont le VEMS de creux mesuré 24 heures après la dose le dernier jour de traitement, le VEMS de pointe et le VEMS une heure 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.
- 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 points du score total est considérée comme l'écart minimal d'importance clinique.

Les études LAC 30 et LAC 31 se penchent sur deux paramètres principaux, à savoir la variation du VEMS une heure après la dose dans la période allant du début de l'étude à la semaine 24 dans la comparaison entre aclidinium-formotérol et aclidinium et la variation du VEMS de creux matinal dans la période allant du début de l'étude à la semaine 24 dans la comparaison entre aclidinium-formotérol et formotérol. Dans l'étude LAC 39, la variation du VEMS de pointe en 24 semaines représente le principal paramètre d'intérêt dans la comparaison entre aclidinium-formotérol et salmétérol-fluticasone. Les principaux paramètres d'intérêt dans les études LAC 32 et LAC 36 ne sont pas précisés, ces études examinant l'innocuité.

### **Effacité**

#### Études pivots (LAC 30 et LAC 31)

- Dans chacune des études, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre l'association aclidinium-formotérol et l'aclidinium, le formotérol et le placebo sous l'angle des poussées de MPOC modérées ou graves au terme de 24 semaines. Cependant, l'analyse globale démontre un nombre de poussées statistiquement moindre dans les groupes de l'aclidinium-formotérol par rapport aux groupes du placebo au terme de la période. Le rapport de taux de poussées de MPOC modérées ou graves pour l'association aclidinium-formotérol contre le placebo va comme suit :
  - LAC 30 : 0,77 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,44 à 1,36);  $P = 0,37$ ;
  - LAC 31 : 0,69 (IC à 95 % de 0,46 à 1,02);  $P = 0,066$ ;

---

## Programme commun d'évaluation des médicaments

- données regroupées : 0,71 (IC à 95 % de 0,51 à 0,98);  $P = 0,036$ .
- Du point de vue de l'amélioration du VEMS une heure après la dose, l'association aclidinium-formotérol est statistiquement supérieure au placebo, à l'aclidinium seul ou au formotérol seul ( $P < 0,0001$  dans tous les cas). La différence moyenne par les moindres carrés (DM MC) va comme suit :
  - aclidinium-formotérol contre placebo : 0,299 I (IC à 95 % de 0,255 à 0,343) dans l'étude LAC 30 et 0,284 I (IC à 95 % de 0,247 à 0,320) dans l'étude LAC 31;
  - aclidinium-formotérol contre formotérol : 0,139 I (IC à 95 % de 0,104 à 0,174) dans l'étude LAC 30 et 0,0825 I (IC à 95 % de 0,047 à 0,118) dans l'étude LAC 31;
  - aclidinium-formotérol contre aclidinium : 0,125 I (IC à 95 % de 0,090 à 0,160) dans l'étude LAC 30 et 0,108 I (IC à 95 % de 0,073 à 0,144) dans l'étude LAC 31.
- Quant à l'amélioration du VEMS de creux, l'association aclidinium-formotérol est statistiquement supérieure au placebo et au formotérol seul, mais pas à l'aclidinium seul. Les DM MC vont comme suit :
  - aclidinium-formotérol contre placebo : 0,143 (IC à 95 % de 0,101 à 0,185) dans l'étude LAC 30 et 0,130 (IC à 95 % de 0,095 à 0,165) dans l'étude LAC 31;
  - aclidinium-formotérol contre formotérol : 0,085 (IC à 95 % de 0,051 à 0,119) dans l'étude LAC 30 et 0,0448 (IC à 95 % de 0,011 à 0,079) dans l'étude LAC 31;
  - aclidinium-formotérol contre aclidinium : 0,026 (IC à 95 % de -0,007 à 0,060) dans l'étude LAC 30 et 0,028 (IC à 95 % de -0,006 à 0,063) dans l'étude LAC 31.
- Sous l'angle de la dyspnée, l'association aclidinium-formotérol se révèle statistiquement supérieure au placebo comme l'illustre l'amélioration du score de l'indice transitionnel de dyspnée; mais, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'association et l'aclidinium ou le formotérol seul. Les DM MC vont comme suit :
  - aclidinium-formotérol contre placebo : 1,29 (IC à 95 % de 0,73 à 1,86) dans l'étude LAC 30 et 1,44 (IC à 95 % de 0,85 à 2,02) dans l'étude LAC 31;
  - aclidinium-formotérol contre formotérol : 0,45 (IC à 95 % de -0,00 à 0,90) dans l'étude LAC 30 et 0,49 (IC à 95 % de -0,07 à 1,06) dans l'étude LAC 31;
  - aclidinium-formotérol contre aclidinium : 0,40 (IC à 95 % de -0,05 à 0,85) dans l'étude LAC 30 et 0,46 (IC à 95 % de -0,10 à 1,02) dans l'étude LAC 31.
- Pour ce qui est de l'amélioration de la note totale au questionnaire SGRQ, l'association aclidinium-formotérol est supérieure au placebo dans l'étude LAC 31 (DM MC : -4,35; IC à 95 % de -6,64 à -2,24), mais pas dans l'étude LAC 30 (DM MC : -0,65 I; IC à 95 % de -3,08 à 1,78). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre aclidinium-formotérol et aclidinium ou formotérol dans les deux études.

### Étude de non-infériorité (LAC 39)

- L'association aclidinium-formotérol s'avère non inférieure et supérieure à l'association salmétérol-fluticasone sous l'angle de la variation du VEMS de pointe par rapport à la valeur initiale; les DM MC vont comme suit :
  - analyse de non-infériorité : 0,101 I (IC à 95 % de 0,070 à 0,131);  $P < 0,0001$ ;
  - analyse de supériorité : 0,093 I (IC à 95 % de 0,063 à 0,123);  $P < 0,001$ .
- Pour ce qui est de la variation du VEMS de creux par rapport à la valeur initiale, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre aclidinium-formotérol et salmétérol-fluticasone (DM MC : -0,014 I; IC à 95 % de -0,043 à 0,016).

- De même en ce qui a trait à la variation du score de l'indice transitionnel de dyspnée, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre aclidinium-formotérol et salmétérol-fluticasone (DM MC : 0,0; IC à 95 % de -0,46 à 0,46) non plus que pour ce qui est du questionnaire SGRQ (DM MC : 1,0; IC à 95 % de -0,80 à 2,86).

### Étude à long terme (LAC 32)

- À la semaine 52, l'amélioration du VEMS de creux par rapport au début de l'étude est statistiquement plus grande dans le groupe de l'association aclidinium-formotérol que dans le groupe du formotérol (DM MC : 0,082 l; IC à 95 % de 0,01 à 0,15 l;  $P = 0,02$ ).
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre aclidinium-formotérol et formotérol seul quant au taux de poussées de MPOC modérées ou graves (respectivement 0,52 par année-patient et 0,49 par année-patient).

### Étude de prolongation (LAC 36)

- Au cours de la période de traitement de 52 semaines, la différence moyenne ajustée entre aclidinium-formotérol et placebo sur le plan du VEMS une heure postdose va de 0,284 l à 0,299 l ( $P < 0,0001$ ). L'association aclidinium-formotérol produit une amélioration statistiquement significative à tous les moments d'évaluation jusqu'à la semaine 52 comparativement au formotérol ou à l'aclidinium en monothérapie.
- La différence moyenne ajustée entre aclidinium-formotérol et placebo quant au VEMS de creux va de 0,118 l à 0,152 l ( $P < 0,0001$ ). À la semaine 52, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre aclidinium-formotérol et aclidinium seul quant à la variation du VEMS de creux par rapport à la valeur initiale ( $P = 0,7211$ ).
- Dans la période de traitement de 52 semaines, l'association aclidinium-formotérol s'accompagne d'une amélioration statistiquement significative de l'indice transitionnel de dyspnée comparativement au placebo (différence moyenne allant de 1,07 à 1,49); mais, il n'y a pas de différence statistiquement significative sous cet angle entre aclidinium-formotérol et formotérol ou aclidinium en monothérapie.

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

- Dans les études pivots, la proportion de patients qui subissent un incident indésirable grave à tout le moins est de 7,4 % dans les groupes du placebo, de 8,1 % dans les groupes de l'association aclidinium-formotérol, de 7,3 % dans les groupes de l'aclidinium et de 6,8 % dans les groupes du formotérol.
- Toujours dans les études pivots, la proportion de patients aux prises avec un incident indésirable à tout le moins est du même ordre dans les divers groupes d'intervention : 62,2 % pour le placebo, 62,4 % pour l'association aclidinium-formotérol, 62,6 % pour l'aclidinium et 65,6 % pour le formotérol. Les incidents indésirables les plus fréquents (incidence > 5 %) avec l'association aclidinium-formotérol sont les poussées de MPOC, la rhinopharyngite et la céphalée.
- Dans les études pivots, la proportion de patients mettant un terme prématurément à leur participation pour cause d'effets indésirables est de 8,4 % dans les groupes du placebo, de 7,2 % dans les groupes de l'association aclidinium-formotérol, de 6,8 % dans les groupes de l'aclidinium et de 5,7 % dans les groupes du formotérol.

### **Cout et rentabilité**

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant compare acclidinium-formotérol à d'autres associations médicamenteuses AMLA-ABLA offertes sur le marché (uméclidinium-vilantérol et indacatérol-glycopyrronium) et à des AMLA et ABLA administrés séparément (aclidinium + formotérol, glycopyrronium + formotérol et tiotropium + formotérol). La thèse de l'efficacité et de l'innocuité semblables des comparateurs s'appuie sur une comparaison de traitements mixte parrainée par le fabricant illustrant l'effet comparable de l'association acclidinium-formotérol et des autres associations AMLA-ABLA sur la fonction pulmonaire selon les paramètres étudiés (VEMS de creux et VEMS de pointe) et sur d'autres aspects, notamment le questionnaire SGRQ, l'indice transitionnel de dyspnée, les poussées de la maladie et les abandons pour cause d'effets indésirables. Le fabricant postule également que le traitement par un AMLA et un ABLA administrés séparément est comparable à celui par les associations médicamenteuses sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité. Les coûts pris en compte sont le coût d'acquisition des médicaments, les honoraires de pharmacien, les consultations médicales, les analyses de laboratoires et les épreuves diagnostiques et les examens pulmonaires. L'analyse adopte la perspective d'un payeur public et s'inscrit dans l'horizon temporel d'un an.

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

- La pertinence douteuse des monothérapies (administration séparée) comme comparateurs.
- L'incertitude qui règne au sujet de l'efficacité comparative de l'association acclidinium-formotérol et des autres associations AMLA + ABLA en raison des limites de la comparaison de traitements mixte.

Au vu des constatations de la comparaison de traitements mixte du fabricant, il est peu probable qu'il y ait des différences entre les traitements sur le plan de l'utilisation de ressources sanitaires; par conséquent, au prix indiqué de 2,47 \$ par jour, l'association acclidinium-formotérol est moins coûteuse que d'autres associations AMLA-ABLA (fourchette de prix de 2,67 \$ à 2,70 \$ par jour) et que le traitement combinant un AMLA et un ABLA (fourchette de prix de 3,26 \$ à 3,85 \$ par jour).

### **Autres sujets de discussion :**

Le Comité note ce qui suit :

- L'association acclidinium-formotérol est prévue pour une inhalation deux fois par jour, alors que les autres inhalateurs réunissant un AMLA et un ABLA (glycopyrronium-indacatérol et uméclidinium-vilantérol) s'administrent à une fréquence d'une fois par jour. Les patients indiquent que l'administration à raison de deux fois par jour peut être préférable lorsque les symptômes matinaux sont marqués. Le Comité estime que la prise biquotidienne n'entravera probablement pas l'observance thérapeutique.
- 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'acclidinium-formotérol au-delà de la dose recommandée dans la monographie (soit, une inhalation deux fois 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'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- Il n'y a pas de comparaisons directes entre acélinium-formotérol et d'autres associations médicamenteuses réunissant un AMLA et un ABLA dans un inhalateur, dont glycopyrronium-indacatérol et uméclidinium-vilantérol.

### Membres du CCEM :

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

### Réunion du CCEM le 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 n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels.

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

L'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.