



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

### TIOTROPIUM ET OLODATÉROL

(Inspiolto Respimat — Boehringer Ingelheim Canada Itée)

Indication : la maladie pulmonaire obstructive chronique

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) recommande d'inscrire l'association médicamenteuse de tiotropium et d'olodatérol (TIO/OLO) à la liste des médicaments couverts dans le traitement bronchodilatateur d'entretien prolongé de l'obstruction des voies respiratoires, à raison d'une prise quotidienne, chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), dont la bronchite chronique et l'emphysème, sous réserve des critères cliniques et de la condition ci-dessous :

#### Critères cliniques :

- MPOC modérée ou grave sur la foi de la spirométrie.
- Réponse insuffisante à un agoniste bêta à longue durée d'action (ABLA) ou à un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA).

#### Condition :

- Le coût de l'association TIO/OLO pour le régime d'assurance médicaments ne saurait dépasser celui des autres associations AMLA-ABLA couvertes.

#### Motifs de la recommandation :

1. Dix essais cliniques comparatifs, randomisés (ECR) et à double insu démontrent que l'association TIO/OLO produit une amélioration statistiquement significative de la fonction pulmonaire comparativement à ses éléments constitutifs employés seuls, à l'association de propionate de fluticasone et de salmétérol (PF/SAL), et au placebo.
2. La métaanalyse en réseau transmise par le fabricant indique que l'association TIO/OLO est aussi efficace que d'autres associations AMLA-ABLA dans l'amélioration de la fonction pulmonaire et de la qualité de vie liée à la santé, et dans l'atténuation de la dyspnée et des poussées de la maladie.
3. Au prix indiqué de 2,10 \$ par jour, l'association TIO/OLO coûte moins cher que toutes les autres associations médicamenteuses réunissant un AMLA et un ABLA (2,47 \$ à 2,70 \$ par jour).

### Programme commun d'évaluation des médicaments

### **Contexte :**

TIO/OLO est une association médicamenteuse réunissant un AMLA et un ABLA, indiquée dans le traitement bronchodilatateur d'entretien prolongé, à raison d'une prise quotidienne, de l'obstruction des voies respiratoires chez les personnes atteintes d'une MPOC, y compris la bronchite chronique et l'emphysème. Elle se présente en solution destinée à l'inhalation orale à l'aide de l'inhalateur Respimat; chaque actionnement du dispositif libère 2,5 µg de tiotropium et 2,5 µg d'olodatérol. La posologie recommandée est de 5 µg-5 µg une fois par jour, soit deux bouffées par l'inhalateur Respimat.

### **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) de l'ACMTS : l'examen méthodique d'ECR et d'études pivots sur l'association TIO/OLO, 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**

Un groupe de défense des intérêts des patients, l'Association pulmonaire de l'Ontario, a transmis des observations en réponse à la demande de rétroaction du PCEM. L'Association a collecté cette information par l'entremise de sondages en ligne destinés aux patients atteints d'une MPOC, aux aidants et aux médecins, d'entrevues téléphoniques, et en consultant un éducateur agréé en santé respiratoire. Voici le résumé de cette information :

- La MPOC est une maladie évolutive incapacitante qui a des répercussions sur tous les aspects ou presque de la vie au jour le jour. Les symptômes les plus fréquents sont l'essoufflement, la toux, la fatigue, la respiration sifflante et les infections tenaces. L'essoufflement et la respiration difficile s'intensifient, le patient peine à accomplir des activités physiques, en fait il a de plus en plus de mal à parler, à dormir, à travailler et à s'adonner à des activités sociales.
- Les patients soulignent que la nécessité constante d'un apport en oxygène et de médicaments pour traiter la maladie, et l'incapacité à accomplir les activités de la vie quotidienne, notamment les tâches ménagères, les activités de loisir, la cuisine ou le magasinage, peut susciter un sentiment de frustration, de dépression et de désespoir chez le patient.
- Les traitements actuels soulagent les symptômes de la MPOC dans une certaine mesure, mais 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.

### **Essais cliniques**

L'examen méthodique du PCEM couvre 10 ECR de phase 3, multicentriques et à double insu : TONADO 1 (N = 2 624), TONADO 2 (N = 2 539), OTEMTO 1 (N = 812), OTEMTO 2 (N = 809), l'étude 1237.22 (N = 122), VIVACITO (N = 219), MORACTO 1 (N = 295), MORACTO 2 (N = 291), TORRACTO (N = 404) et ENERGITO (N = 229). Les participants sont des personnes de 40 ans ou plus atteintes de MPOC modérée ou grave. Les études TONADO 1, TONADO 2 et VIVACITO comptent également des patients atteints de MPOC très grave.

- TONADO 1 et TONADO 2 sont des ECR de 52 semaines à groupes parallèles comparant TIO/OLO 5 µg-5 µg à ses éléments constitutifs individuellement, le TIO à la dose de 5 µg et l'OLO à la dose de 5 µg.
- OTEMTO 1 et OTEMTO 2 sont des ECR de 12 semaines à groupes parallèles comparant TIO/OLO 5 µg-5 µg au TIO à la dose de 5 µg et au placebo.
- VIVACITO est une étude de 6 semaines en chassé-croisé comparant TIO/OLO 5 µg-5 µg à ses éléments constitutifs individuellement et au placebo.
- MORACTO 1 et MORACTO 2 sont des études de tolérance à l'effort de 6 semaines en chassé-croisé comparant TIO/OLO 5 µg-5 µg à ses éléments constitutifs individuellement et au placebo.
- TORRACTO est un ECR de 12 semaines à groupes parallèles comparant TIO/OLO 5 µg-5 µg au placebo.
- ENERGITO est une étude de 6 semaines en chassé-croisé comparant TIO/OLO 5 µg-5 µg à l'association de propionate de fluticasone et de salmétérol (PF/SAL) à raison de 500 µg-50 µg et à raison de 250 µg-50 µg.

### **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.
- La poussée de la maladie, qui s'entend d'un ensemble d'incidents des voies respiratoires basses ou de symptômes respiratoires dus à la MPOC (au moins deux de ceux-ci : essoufflement ou dyspnée, production d'expectorations, purulence du crachat, toux, respiration sifflante et serrement de poitrine), s'étend sur trois jours au bas mot et nécessite une modification du traitement (antibiothérapie, corticothérapie systémique, traitement en urgence ou hospitalisation).
- Le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) de creux ou minimal, mesuré à la fin de l'intervalle d'administration (24 heures). Dans les essais cliniques TONADO 1, TONADO 2, OTEMTO 1, OTEMTO 2, VIVACITO et ENERGITO, il s'agit de la moyenne de deux mesures du VEMS, l'une effectuée 23 heures, l'autre 23 heures et 50 minutes après l'inhalation du médicament à l'étude lors de la consultation en clinique la veille. Dans les études de la tolérance à l'effort, le VEMS de creux est mesuré 30 minutes avant l'administration du médicament. L'écart minimal d'importance clinique pour ce qui est du VEMS va de 0,10 l à 0,14 l.
- La tolérance à l'effort, indication de l'endurance, évaluée par une épreuve d'effort à rythme constant sur bicyclette ergométrique à la fin de la période de traitement. La capacité de travail musculaire maximale est déterminée pour chaque patient à la première consultation; cette capacité est celle qui se maintient pendant 30 secondes au minimum durant un exercice ergométrique où la résistance augmente progressivement alors que le patient pédale à un rythme constant jusqu'à épuisement.
- 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.
- 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.

Les principaux résultats d'intérêt dans les études examinées sont le VEMS minimal et la surface sous la courbe du VEMS de 0 h à 3 h ( $SSC_{0h-3h}$ ) au terme de 24 semaines dans les essais cliniques TONADO 1 et TONADO 2, le VEMS minimal, la  $SSC_{0h-3h}$  du VEMS et le score SGRQ au terme de 12 semaines dans les essais cliniques OTEMTO 1 et OTEMTO 2, la  $SSC_{0h-24h}$  du VEMS au terme de 6 semaines dans l'essai VIVACITO, la  $SSC_{0h-12h}$  du VEMS dans l'essai ENERGITO, la tolérance à l'effort à l'épreuve de bicyclette ergométrique jusqu'à ce que les symptômes limitent la capacité de travail musculaire maximale à 75 % dans les essais cliniques MORACTO 1, MORACTO 2 et TORRACTO, et la capacité inspiratoire au repos avant l'épreuve d'effort à la bicyclette ergométrique dans les essais MORACTO 1 et MORACTO 2.

### **Efficacité**

- TIO/OLO 5 µg-5 µg produit une plus grande amélioration du VEMS minimal que le TIO 5 µg, l'OLO 5 µg et le placebo. La différence moyenne entre les interventions va comme suit :
  - TIO/OLO 5 µg-5 µg contre TIO 5 µg :
    - TONADO 1 : 0,071 l (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,047 à 0,094);  $P < 0,0001$ .
    - TONADO 2 : 0,050 l (IC à 95 % de 0,024 à 0,075);  $P = 0,0001$ .
  - TIO/OLO 5 µg-5 µg contre OLO 5 µg :
    - TONADO 1 : 0,082 l (IC à 95 % de 0,059 à 0,106);  $P < 0,0001$ .
    - TONADO 2 : 0,088 l (IC à 95 % de 0,063 à 0,113);  $P < 0,0001$ .
  - TIO/OLO 5 µg-5 µg contre placebo :
    - OTEMTO 1 : 0,162 l (IC à 95 % de 0,124 à 0,200);  $P < 0,0001$ .
    - OTEMTO 2 : 0,166 l (IC à 95 % de 0,129 à 0,203);  $P < 0,0001$ .
- TIO/OLO 5 µg-5 µg amène une plus grande amélioration de la  $SSC_{0h-12h}$  du VEMS et du VEMS minimal que PF/SAL 500 µg-50 µg et que PF/SAL 250 µg-50 µg dans l'étude ENERGITO. La différence moyenne entre TIO/OLO et PF/SAL 500 µg-50 µg et entre TIO/OLO et PF/SAL 250 µg-50 µg est respectivement de :
  - VEMS minimal : 0,058 l (IC à 95 % de 0,034 à 0,082) et 0,047 l (IC à 95 % de 0,022 à 0,071).
  - $SSC_{0h-12h}$  du VEMS : 0,129 l (IC à 95 % de 0,107 à 0,150) et 0,125 l (IC à 95 % de 0,103 à 0,147).

- TIO/OLO 5 µg-5 µg produit une meilleure amélioration de l'indice transitionnel de dyspnée que le TIO 5 µg, que l'OLO 5 µg et que le placebo; toutefois, les résultats dans les études TONADO 1 et TONADO 2 ne sont pas uniformes. La différence moyenne entre les interventions va comme suit :
  - TIO/OLO 5 µg-5 µg contre TIO 5 µg :
    - [redacted]
    - [redacted]
  - TIO/OLO 5 µg-5 µg contre OLO 5 µg :
    - [redacted]
    - [redacted]
  - TIO/OLO 5 µg-5 µg contre placebo :
    - OTEMTO 1 : 2,052 (IC à 95 % de 1,516 à 2,588);  $P < 0,0001$ .
    - OTEMTO 2 : 1,195 (IC à 95 % de 0,665 à 1,725);  $P < 0,0001$ .
- TIO/OLO 5 µg-5 µg amène une plus grande amélioration du score total du questionnaire SGRQ que le TIO 5 µg, que l'OLO 5 µg et que le placebo; toutefois, les résultats dans les études TONADO 1 et TONADO 2 ne sont pas uniformes. La différence moyenne entre les interventions va comme suit :
  - TIO/OLO 5 µg-5 µg contre TIO 5 µg :
    - [redacted]
    - [redacted]
  - TIO/OLO 5 µg-5 µg contre OLO 5 µg :
    - [redacted]
    - [redacted]
  - TIO/OLO 5 µg-5 µg contre placebo :
    - OTEMTO 1 : -4,894 (IC à 95 % de -6,904 à -2,884);  $P < 0,0001$ .
    - OTEMTO 2 : -4,564 (IC à 95 % de -6,499 à -2,629);  $P < 0,0001$ .
- TIO/OLO 5 µg-5 µg améliore la tolérance à l'effort à l'épreuve de bicyclette ergométrique dans une plus grande mesure que ne le fait le placebo (hausse de 20,9 % dans l'étude MORACTO 1 [ $P < 0,0001$ ] et de 13,4 % dans l'étude MORACTO 2 [ $P < 0,0001$ ]). En outre, dans l'étude MORACTO 2, on observe une augmentation statistiquement significative de la période d'endurance moyenne ajustée à l'épreuve de bicyclette ergométrique après 6 semaines de traitement par TIO/OLO 5 µg-5 µg comparativement à l'OLO 5 µg (augmentation de 11,1 %;  $P = 0,0009$ ). Dans l'étude TORRACTO, on note une augmentation statistiquement significative de la période d'endurance durant l'épreuve de bicyclette ergométrique après 12 semaines de traitement comparativement au placebo (augmentation de 13,8 %;  $P = 0,0209$ ).

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

- Dans toutes les études, les incidents indésirables associés à TIO/OLO 5 µg-5 µg sont en général du même ordre que ceux qui se produisent pendant les autres interventions. La poussée de MPOC et la rhinopharyngite sont les incidents indésirables les plus courants toutes études confondues. La proportion de patients ayant subi un incident indésirable à tout le moins va comme suit :
  - [redacted]
  - 12 semaines : 41,5 % à 44,8 % pour TIO/OLO 5 µg-5 µg; 42,7 % à 45,8 % pour TIO 5 µg; 40,4 % pour OLO 5 µg; 41,6 % à 51,5 % pour le placebo.

- 6 semaines : 33,9 % à 38,5 % pour TIO/OLO 5 µg-5 µg; 34,1 % à 44,2 % pour TIO 5 µg; 37,7 % à 40,1 % pour OLO 5 µg; 37,0 % pour PF/SAL 500 µg-50 µg; 29,7 % pour PF/SAL 250 µg-50 µg; 40,1 % à 46,4 % pour le placebo.
- La proportion de patients ayant subi un incident indésirable grave à tout le moins va comme suit :
  - [REDACTED]
  - 6 semaines : 0,7 % à 3,2 % pour TIO/OLO 5 µg-5 µg; 2,2 % à [REDACTED] pour TIO 5 µg; [REDACTED] à 5,8 % pour OLO 5 µg; 4,1 % pour PF/SAL 500 µg-50 µg; 1,9 % pour PF/SAL 250 µg-50 µg; [REDACTED] à 2,9 % pour le placebo.
  - 12 semaines : [REDACTED] à 4,9 % pour TIO/OLO 5 µg-5 µg; 3,0 % à 5,9 % pour TIO 5 µg; 2,0 % à 5,4 % pour le placebo.
- La proportion de patients ayant mis un terme prématurément à leur participation en raison d'effets indésirables va comme suit :
  - [REDACTED]
  - 6 semaines : 0,7 % à 2,7 % pour TIO/OLO 5 µg-5 µg; [REDACTED] pour TIO 5 µg; [REDACTED] à 2,2 % pour OLO 5 µg; 1,4 % pour PF/SAL 500 µg-50 µg; 0,9 % pour PF/SAL 250 µg-50 µg; [REDACTED] pour le placebo.
  - 12 semaines : 0,5 % à [REDACTED] pour TIO/OLO 5 µg-5 µg; 1,5 % à 3,4 % pour TIO 5 µg; 5,0 % à [REDACTED] pour le placebo.

### **Cout et rentabilité**

La comparaison de coûts du fabricant oppose TIO/OLO à d'autres associations médicamenteuses réunissant un AMLA et un ABLA (indacatérol/glycopyrronium [IND/GLY], uméclidinium/vilantérol [UMEC/VI], acéclidinium/formotérol [ACL/FM]) et à des associations médicamenteuses réunissant un corticostéroïde (CS) et un ABLA en inhalation (budésonide/formotérol [BUD/FM], furoate de fluticasone/vilantérol [FF/VI], PF/SAL) dans le traitement de la MPOC modérée ou grave dans l'horizon temporel d'un an. Le fabricant postule que TIO/OLO et les autres associations AMLA/ABLA sont comparables sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité sur la foi d'une métaanalyse en réseau, mais il n'offre pas de preuves à l'appui de sa thèse en ce qui a trait aux associations CS/ABLA.

Le PCEM a relevé certains aspects de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant qui en limitent la portée :

- L'incertitude qui règne au sujet de l'efficacité comparative de TIO/OLO et des autres associations médicamenteuses AMLA/ABLA en raison de l'hétérogénéité des études examinées dans la métaanalyse en réseau.
- L'absence de preuves à l'appui de la thèse de l'innocuité et de l'efficacité comparables de TIO/OLO et des associations CS/ABLA en inhalation outre PF/SAL.
- L'évaluation pharmacoéconomique fait abstraction des ABLA ou des AMLA, moins chers que l'association TIO/OLO, employés seuls.

À la posologie recommandée, TIO/OLO (2,10 \$ par jour) coûte moins cher que toutes les autres associations médicamenteuses AMLA/ABLA (IND/GLY : 2,68 \$ par jour, UME/VI : 2,70 \$ par jour et ACL/FM : 2,47 \$ par jour). TIO/OLO revient également moins cher que la combinaison d'un AMLA et d'un ABLA administrés séparément (fourchette de prix : 3,26 \$ à 3,85 \$) et que les associations médicamenteuses CS/ABLA en inhalation (BUD/FM : 2,80 \$ par jour, FF/VI : 4 \$ par jour, FP/SAL 3,25 \$ à 4,61 \$ par jour).

### Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- Santé Canada a autorisé la commercialisation de l'olodatérol en inhalation, mais l'inhalateur n'est pas encore offert au Canada.
- TIO/OLO, qui s'administre une fois par jour, peut être avantageux de ce point de vue pour les patients, car d'autres associations réunissant un AMLA et un ABLA s'administrent à raison de deux fois par jour.

### Lacunes de la recherche :

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

- Aucun des ECR examinés ici n'est conçu ou n'a la puissance nécessaire pour évaluer la différence entre les interventions sur le plan des poussées de la maladie.
- Il n'y a pas de comparaisons directes entre TIO/OLO et d'autres traitements combinés réunissant un AMLA et un ABLA.
- La MPOC est une maladie chronique et les ECR retenus pour les besoins de l'examen méthodique sont des études de courte durée.

### 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 18 novembre 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.