



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

LÉVOFLOXACINE EN SOLUTION POUR INHALATION (Quinsair — Raptor Pharmaceuticals)

Indication : l'infection pulmonaire chronique à *Pseudomonas aeruginosa* chez le patient atteint de fibrose kystique

Ce document a d'abord été publié le 21 novembre 2016, puis a été révisé le 26 janvier 2017 afin de corriger une erreur dans la partie Coût et rentabilité

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser la lévofloxacine en solution pour inhalation (LSI) dans le traitement de l'infection pulmonaire chronique à *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) chez la personne de 18 ans ou plus atteinte de fibrose kystique (FK), sous réserve des conditions que voici :

Conditions :

- Le médicament est prescrit par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la FK.
- Le médicament n'est pas utilisé avec un autre antibiotique par la voie inhalée pour traiter une infection pulmonaire à *P. aeruginosa*, que ce soit en parallèle ou durant la période sans antibiotique d'une antibiothérapie par cycle.
- Le prix du médicament ne saurait dépasser celui de l'antimicrobien en inhalation le moins coûteux d'usage autorisé dans cette indication.

Motifs de la recommandation :

1. Dans un essai clinique comparatif randomisé (ECR) en mode ouvert (MPEX-209 [N = 282]), la LSI s'est révélée non inférieure à la tobramycine en solution pour inhalation (TSI) sous l'angle de la variation du pourcentage de la valeur prévue du volume expiratoire maximal par seconde (pvpVEMS) en 28 jours. De même, deux ECR comparatifs avec placebo (MPEX-204 [N = 151] et MPEX-207 [N = 330]) démontrent que la LSI produit une amélioration du pvpVEMS en 28 jours statistiquement plus grande que celle due au placebo.
2. Aucune étude ne compare directement la LSI à un autre antimicrobien en inhalation, outre la TSI, dans le traitement de l'infection pulmonaire à *P. aeruginosa* chez la personne atteinte de FK, notamment à l'aztréonam en inhalation. Les constatations de la métaanalyse en réseau présentée par le fabricant, qui compare la LSI à la tobramycine (solution et poudre pour inhalation), à l'aztréonam et au colistiméthate, sont incertaines en raison des aspects

de cette métaanalyse qui en limitent grandement la portée, comme la méthodologie et les données de base.

3. Au prix indiqué par le fabricant de 4 045,14 \$ l'emballage de 28 jours, la LSI n'est pas rentable comparativement à la TSI ou en poudre. On ne peut estimer la rentabilité par rapport à l'aztréonam, car l'efficacité relative de la LSI comparativement à ce dernier est incertaine.

À souligner :

L'indication autorisée par Santé Canada ne précise pas la place de la LSI dans le traitement. Toutefois, le clinicien expert dans le diagnostic et le traitement de la FK consulté par le CCEM est d'avis que la LSI sera probablement réservée au traitement de deuxième intention de l'infection pulmonaire à *P. aeruginosa* après la tobramycine par la voie inhalée.

Lacunes de la recherche :

Le CCEM note l'absence de preuves :

- Au sujet de l'efficacité comparative à long terme sous des aspects importants pour les patients, dont l'exacerbation pulmonaire aiguë, la qualité de vie liée à la santé, les activités de la vie quotidienne et les incidents indésirables.
- Provenant d'ECR au sujet de l'avantage que procure la LSI sur le plan de son administration comparativement à d'autres antibiotiques inhalés.
- Provenant d'ECR au sujet de l'antibiothérapie par cycle (c.-à-d. utilisation de la LSI durant les périodes du cycle sans antibiotique inhalé, plus particulièrement la tobramycine).

Contexte :

La LSI est un antibiotique de la classe des fluoroquinolones, actif contre la bactérie *P. aeruginosa*. Santé Canada en a autorisé l'usage dans la prise en charge de l'infection pulmonaire chronique à *P. aeruginosa* chez le patient de 18 ans ou plus atteint de FK. La posologie est de 240 mg en inhalation deux fois par jour dans le cadre d'une antibiothérapie par cycle de 28 jours : 28 jours de traitement suivis de 28 jours sans antibiotique.

Résumé des éléments d'information 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 : la revue systématique de trois ECR sur la LSI, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes atteintes de FK et de leurs aidants.

Observations de patients :

Fibrose kystique Canada et le Patient Family Advisory Board (PFAB) rattaché au programme de fibrose kystique de l'Hôpital St. Michael à Toronto ont transmis des observations en réponse à la demande de rétroaction du PCEM. L'information est tirée d'un sondage auprès de membres de Fibrose kystique Canada et de l'expérience personnelle de plusieurs membres du PFAB. Voici le résumé des observations des groupes de défense des intérêts de patients :

- Les répercussions de la FK sont nombreuses; les divers traitements s'échelonnent au bas mot sur deux heures chaque jour, les patients prennent jusqu'à 40 pilules par jour et s'ils subissent une exacerbation, ils doivent être hospitalisés pendant près de deux semaines. La

maladie pèse lourd sur les décisions à propos de l'éducation, de la carrière, des déplacements, des relations et de la planification familiale.

- Les patients sont très inquiets au sujet de la résistance accrue aux antibiotiques et ils craignent l'éventualité « d'épuiser la réserve d'antibiotiques, de ne plus en avoir » pour traiter les infections pulmonaires.
- Il n'y a rien dans les observations qui relate l'expérience de patients ayant utilisé la LSI. Néanmoins, les patients espèrent que l'administration de la LSI sera plus commode et prendra moins de temps que celle d'autres antibiotiques inhalés.

Essais cliniques

La revue systématique porte sur trois ECR examinant le médicament dans le traitement d'une infection pulmonaire chronique à *P. aeruginosa* chez des personnes atteintes de FK : MPEX-204 (N = 151), MPEX-207 (N = 330) et MPEX-209 (N = 282).

Les essais cliniques MPEX-204 et 207 sont des études de supériorité à double insu, tandis que l'essai clinique MPEX-209 est une étude de non-infériorité en mode ouvert. Essai clinique de phase II, de détermination de la dose, l'étude MPEX-204 compare la LSI à trois doses (120 mg une fois par jour, 240 mg une fois par jour et 240 mg deux fois par jour) et le placebo, administrés pendant 28 jours, sur les plans de l'efficacité, de l'innocuité et de la tolérabilité. L'essai clinique de phase III MPEX-207 évalue l'efficacité et l'innocuité de la LSI à raison de 240 mg deux fois par jour pendant 28 jours comparativement au placebo. Enfin, l'essai clinique MPEX-209 est une étude de non-infériorité qui compare, sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité, la LSI à la dose de 240 mg deux fois par jour et la TSI à raison de 300 mg deux fois par jour durant trois cycles de 28 jours d'antibiothérapie et de 28 jours sans antibiothérapie.

Le PCEM s'en tient aux résultats ayant trait à la LSI à la posologie recommandée par Santé Canada.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé au préalable les paramètres d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici : l'évolution de la maladie sous l'angle de la variation du pvpVEMS initial, les épisodes d'exacerbation pulmonaire, la qualité de vie liée à la santé, l'hospitalisation et l'absentéisme au travail ou à l'école.

Les principaux paramètres d'intérêt dans les essais cliniques sont les résultats de l'examen microbiologique du crachat pour l'étude MPEX-204, le délai d'exacerbation pulmonaire pour l'étude MPEX-207 et la variation du pvpVEMS initial pour l'étude MPEX-209. Les principales analyses de l'efficacité sont effectuées au terme de 28 jours de traitement dans les trois essais cliniques. La qualité de vie liée à la santé est évaluée selon le questionnaire révisé sur la fibrose kystique (CFQ-R). Aucun des essais n'est conçu pour évaluer la survie, et aucun décès n'est rapporté.

Efficacité

- Dans l'étude MPEX-207, la LSI produit une plus grande amélioration sous l'angle de la variation absolue du pvpVEMS en 28 jours que le placebo, et ce, dans une mesure statistiquement significative : différence moyenne par les moindres carrés (MC) de 1,31 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,27 % à 2,34 %). Toutefois, il n'y a pas de différence

statistiquement significative entre la LSI et la TSI quant à la variation absolue du pvpVEMS en 28 jours : différence moyenne MC de 1,04 % (IC à 95 % de -0,21 % à 2,30 %) dans l'étude MPEX-209. L'étude MPEX-204 n'évalue pas la variation absolue du pvpVEMS initial.

- Dans les études MPEX-204 et 207, la LSI produit une plus grande amélioration sous l'angle de la variation relative du pvpVEMS en 28 jours que le placebo, et ce, dans une mesure statistiquement significative : différence moyenne MC respective de 10,9 % (IC à 95 % de 4,6 % à 17,3 %) et de 2,42 % (IC à 95 % de 0,53 % à 4,31 %). Dans l'étude MPEX-209, la LSI est non inférieure à la TSI du point de vue de la variation relative selon la marge de non-infériorité de -4 % : différence moyenne MC entre les groupes en 28 jours de traitement de 1,86 % (IC à 95 % de -0,66 % à 4,39 %).
- Dans l'étude MPEX-207, les épisodes d'exacerbation sont plus nombreux avec la LSI qu'avec le placebo, mais la différence n'est pas statistiquement significative. Cependant, ces épisodes sont moins nombreux avec la LSI qu'avec la TSI dans l'étude MPEX-209, mais la différence entre les deux médicaments n'est pas statistiquement significative. L'étude MPEX-204 ne se penche pas sur la question des épisodes d'exacerbation pulmonaire.
- Dans les études MPEX-204 et MPEX-207, les patients traités par la LSI voient leur qualité de vie liée à la santé s'améliorer en 28 jours dans une plus grande proportion que les patients prenant le placebo selon les notes au questionnaire CFQ-R, mais la différence entre la LSI et le placebo n'est pas statistiquement significative. Toutefois, dans l'étude MPEX-209, l'amélioration en 28 jours dont jouissent les patients traités par la LSI selon les notes au questionnaire CFQ-R est statistiquement significative comparativement à ce qui est observé avec la TSI (1,88 contre -1,31); la différence moyenne MC est de 3,19 points (IC à 95 % de 0,05 à 6,32). L'écart minimal d'importance clinique est de 4,0 points lorsque la maladie est stable et de 8,5 points en période d'exacerbation.
- Les études MPEX-207 et 209 examinent les paramètres de l'hospitalisation, de l'absentéisme au travail ou à l'école et de l'incapacité à exécuter des activités de la vie quotidienne. Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre la LSI et le placebo ou la TSI à ce propos.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Dans les études MPEX-204 et MPEX-207, la proportion d'incidents indésirables graves est semblable pour ce qui est de la LSI et du placebo : respectivement 8 % contre 10,8 % et 9,6 % contre 10 %. Dans l'étude MPEX-209, les incidents indésirables graves sont en moins grande proportion avec la LSI (22 %) qu'avec la TSI (32,2 %). L'aggravation de la maladie constitue l'incident indésirable grave le plus courant dans les trois essais cliniques.
- Dans l'étude MPEX-204, 84,6 % des patients traités par la LSI et 75,7 % des patients prenant le placebo subissent des incidents indésirables. Dans l'étude MPEX-207, ce sont 97,7 % des patients du groupe de la LSI et 98,2 % des patients du groupe du placebo. Enfin, dans l'étude MPEX-209, ce sont 98,2 % des patients du groupe de la LSI et 96,9 % des patients du groupe de la TSI.
- Dans l'étude MPEX-204, les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont moins nombreux avec la LSI qu'avec le placebo (5,1 % contre 10,8 %). C'est l'inverse toutefois dans les études MPEX-207 et 209 où les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont plus fréquents dans les groupes de la LSI que dans le groupe du placebo (5 % contre 1,8 %) et que dans le groupe de la TSI (6,3 % contre 1,1 %).

- Les études sont trop brèves et probablement de trop petite taille pour évaluer le risque d'incidents indésirables associés aux fluoroquinolones, comme les lésions aux tendons.

Cout et rentabilité

La LSI est offerte au prix de 4 045,14 \$ l'emballage de 28 jours contenant 56 ampoules prêtes à l'emploi renfermant 240 mg de LSI dans un volume de 3 ml.

L'analyse cout/utilité (ACU) du fabricant compare la LSI et l'aztréonam dans le traitement de l'infection pulmonaire chronique à *P. aeruginosa* chez des adultes atteints de FK. Le fabricant a présenté également des ACU comparant la LSI à la tobramycine en poudre pour inhalation et à la TSI. Les analyses adoptent la perspective d'un payeur public canadien et s'inscrivent dans l'horizon temporel de la vie entière (jusqu'à 79 ans). Les ACU reprennent un modèle Markov publié qui simule l'évolution de la maladie en fonction de l'état de la fonction pulmonaire (déterminé par le pvpVEMS). La probabilité de passer d'un état de santé (pvpVEMS) à un autre est établie d'après les données d'une métaanalyse en réseau parrainée par le fabricant pour ce qui est de la comparaison entre la LSI et l'aztréonam ou la tobramycine en poudre, et d'après l'étude MPEX-209 pour ce qui est de la comparaison entre la LSI et la TSI.

Le PCEM a relevé plusieurs aspects de l'exposé du fabricant qui en limitent la portée : les résultats de la métaanalyse en réseau du fabricant sont teintés d'une grande incertitude, les taux d'exacerbation repris des essais cliniques diffèrent probablement de ceux observés en pratique en raison de la définition différente de l'exacerbation, les valeurs d'utilité après la transplantation n'ont pas de validité apparente, tandis que les valeurs d'utilité des états de santé délimités selon le pvpVEMS proviennent de sources d'information du Royaume-Uni, ce qui a un effet sur la possibilité d'appliquer les résultats dans le contexte canadien.

Le PCEM a jugé que la métaanalyse en réseau était trop incertaine pour qu'il la reprenne dans ses propres analyses. Il s'est plutôt inspiré de l'étude MPEX-209 comparant la LSI et la TSI pour établir les probabilités de passage d'un état de santé à un autre dans la comparaison entre la LSI et la tobramycine en poudre et en solution pour inhalation (TSI). De plus, il a pris en considération une autre valeur d'utilité après la transplantation. Il en arrive ainsi au rapport cout/utilité différentiel de 358 486 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour la LSI comparativement à la tobramycine en poudre et de 852 854 \$ l'AVAQ pour la LSI comparativement à la TSI. En ce qui a trait à la comparaison entre la lévofloxacine et l'aztréonam, elle se limite au cout des médicaments en l'absence de données utilisables sur l'efficacité comparative. Le cout d'acquisition est le même pour la LSI et l'aztréonam.

Si l'on tient pour acquis que les interventions comparées sont d'égale efficacité, le prix de la LSI (tel qu'il est indiqué par le fabricant) devrait diminuer de 62 % pour correspondre au cout journalier du traitement par la tobramycine (Tobi, médicament générique en solution pour inhalation à 300 mg/ml, selon le prix figurant sur la liste des médicaments couverts par le Programme de médicaments de l'Ontario).

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 octobre 2016 :

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucune

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.