

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

FUROATE DE FLUTICASONE/UMÉCLIDIUM/VILANTÉROL (TRELEGY ELLIPTA — GLAXOSMITHKLINE)

Indication : Traitement d'entretien d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol (FF/UMEC/VI) dans le traitement d'entretien unique et prolongé d'une MPOC, y compris la bronchite chronique ou l'emphysème, si les conditions et les critères suivants sont respectés :

Critères

- Les patients ne devraient pas entamer de trithérapie par inhalation comme traitement initial d'une MPOC.
- À utiliser chez les patients pour qui la bithérapie par inhalation optimale ne permet pas de maîtriser la MPOC.

Condition (au besoin)

- Le coût de FF/UMEC/VI pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser le coût de n'importe quelle trithérapie remboursée dans le traitement d'une MPOC (antagoniste muscarinique à longue durée d'action [AMLA]/bêta2-agoniste à longue durée d'action [BALA]/corticostéroïde en inhalation [CSI]).

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	1.0
Date de publication :	Aout 2018
Longueur du rapport :	8 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

FUROATE DE FLUTICASONE/UMÉCLINIDIUM/VILANTÉROL (TRELEGY ELLIPTA — GLAXOSMITHKLINE)

Indication : Traitement d'entretien d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol (FF/UMEC/VI) dans le traitement d'entretien unquotidien et prolongé d'une MPOC, y compris la bronchite chronique ou l'emphysème, si les conditions et les critères suivants sont respectés :

Critères

- Les patients ne devraient pas entamer de trithérapie par inhalation comme traitement initial d'une MPOC.
- À utiliser chez les patients pour qui la bithérapie par inhalation optimale ne permet pas de maîtriser la MPOC.

Condition

- Le coût de FF/UMEC/VI pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser le coût de n'importe quelle trithérapie remboursée dans le traitement d'une MPOC (antagoniste muscarinique à longue durée d'action [AMLA]/bêta2-agoniste à longue durée d'action [BALA]/corticostéroïde en inhalation [CSI]).

Motifs de la recommandation

1. Deux essais contrôlés randomisés (ECR), multicentriques et menés en double insu (FULFIL [N = 1 810] et IMPACT [10 355]) montrent que FF/UMEC/VI est associé à une diminution statistiquement significative du taux d'exacerbations modérées à graves et à une amélioration de la fonction pulmonaire (mesurée au moyen du volume expiratoire maximal par seconde [VEMS]) comparativement à l'association budésonide/formotérol (BUD/FOR; FULFIL) à 24 semaines, et à l'association furoate de fluticasone/vilantérol (FF/VI) et à l'association uméclidinium/vilantérol (UMEC/VI) à 52 semaines (IMPACT).
2. Un ECR de non-infériorité mené en double insu (étude 200812 [N = 1 055]) montre que FF/UMEC/VI est non inférieur à l'association FF/VI plus l'UMEC pour l'amélioration de la fonction pulmonaire (mesurée par le VEMS) à 24 semaines.
3. Au prix proposé par le fabricant de 132,20 \$ pour 30 doses (coût moyen par patient de 4,41 \$ par jour ou de 1 608 \$ par année), il est probable que FF/UMEC/VI soit rentable comparativement aux bithérapies (c.-à-d. FF/VI et UMEC/VI), mais une incertitude importante persiste quant à la rentabilité de FF/UMEC/VI comparativement à d'autres trithérapies. Il n'existe pas de données probantes indiquant que FF/UMEC/VI est cliniquement supérieur à d'autres combinaisons d'AMLA/BALA/CSI.

À souligner

- Selon les recommandations de la Société canadienne de thoracologie et de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, la bithérapie AMLA/BALA par inhalation est généralement le régime de premier choix pour la plupart des patients atteints d'une MPOC stable qui présentent des exacerbations, des symptômes persistants ou accrus, une intolérance à l'effort ou une détérioration de leur état de santé malgré l'utilisation d'un AMLA ou d'un BALA en monothérapie. Le clinicien expert consulté a indiqué que la progression vers la trithérapie par AMLA/BALA/CSI est actuellement envisagée chez les patients présentant des exacerbations récurrentes malgré la bithérapie bronchodilatatrice.
- Le CCEM note, avec la contribution du clinicien expert, des préoccupations concernant la surutilisation des CSI — en association avec un BALA — dans la prise en charge des patients atteints d'une MPOC stable. Ces préoccupations concernent plus précisément le lien entre les CSI et le risque accru de pneumonie et d'effets indésirables systémiques. Le CCEM note que l'analyse économique ne tient pas compte du risque accru de pneumonie associé à FF/UMEC/VI.

- La dégression de la trithérapie par FF/UMEC/VI à la bithérapie AMLA/BALA peut être envisagée chez les patients qui ne présentent pas d'exacerbations ou qui présentent des exacerbations rares ou légères seulement; ou chez les patients qui présentent des effets indésirables qui annulent les bienfaits de la trithérapie. On ne sait pas quel est le moment optimal pour évaluer la dégression du traitement; cependant, le clinicien expert suggère que la dégression soit envisagée après un ou deux ans de traitement par FF/UMEC/VI.

Points de discussion

- Le CCEM note que les données cliniques sur l'efficacité relative de FF/UMEC/VI et l'information économique sont très incertaines comparativement aux autres trithérapies.
- Le CCEM a examiné, avec la contribution du clinicien expert, le rôle de la progression et de la dégression de la pharmacothérapie dans la prise en charge d'une MPOC. Le CCEM note que la dégression permet aux médecins d'examiner la stabilité du patient et de réduire au minimum les traitements pharmacologiques, particulièrement au vu du risque potentiel d'événements indésirables graves lié au traitement (par exemple risque accru de pneumonie avec les CSI).

Contexte

FF/UMEC/VI est indiqué par Santé Canada dans le traitement d'entretien unquotidien et prolongé d'une MPOC, y compris la bronchite chronique ou l'emphysème, qu'une association CSI/BALA ne permet pas de traiter adéquatement. FF/UMEC/VI est la première trithérapie par inhalation composée d'un CSI (FF), d'un BALA (VI) et d'un AMLA (UMEC). Il est offert en poudre sèche pour inhalation par voie orale et la dose autorisée par Santé Canada est de 100 µg/62,5 µg/25 µg.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM

Le Comité a pris en considération l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique d'ECR, une comparaison indirecte fournie par le fabricant et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Le Comité a également pris en considération les commentaires d'un clinicien expert ayant de l'expérience dans le diagnostic et le traitement des patients atteints d'une MPOC, et l'information soumise par un groupe de patients au sujet de l'évolution de l'état de santé et des enjeux importants pour les patients et les aidants.

Observations de patients

COPD Canada a fourni des commentaires dans le cadre de cette demande. Un sondage par courriel, des consultations en personne, des groupes de soutien pour les personnes ayant des problèmes pulmonaires et des séances de réadaptation pulmonaire ont permis de recueillir le point de vue des patients et des aidants. Les points suivants résument les commentaires clés du groupe de patients :

- La MPOC touche presque tous les aspects de la vie quotidienne, comme la capacité à respirer, à parler, à dormir, à travailler et à socialiser. Alors que la maladie évolue et s'aggrave, les patients deviennent moins actifs physiquement et plus isolés socialement.
- Les aidants se heurtent à des défis importants comme : le manque de temps pour gérer leur santé et leur bien-être; des sentiments de dépression et d'isolement; l'anxiété, le stress, la fatigue; un sentiment de journées interminables; et un besoin accru de soutien social.
- Les exacerbations préoccupent les patients, puisqu'elles sont associées à des conséquences à court et à long terme sur la santé générale, comme un déclin de la fonction pulmonaire, une anxiété accrue, une détérioration de la qualité de vie, un retrait social, une recrudescence des exacerbations et un risque accru d'hospitalisation et de mortalité.
- Les traitements actuels de la MPOC procurent un certain soulagement des symptômes, mais leur efficacité diminue au fil du temps. De plus, une variété d'effets indésirables, problématiques pour les patients, sont associés à ces médicaments.
- Les patients souhaiteraient avoir accès à des médicaments qui améliorent la fonction pulmonaire et la qualité de vie, réduisent les exacerbations, retardent l'évolution de la maladie et améliorent la survie. Les patients indiquent que l'efficacité décroissante

associée à l'utilisation à long terme de certains médicaments devrait être abordée, et que des traitements offrant une solution pratique pour les patients atteints d'une MPOC ayant besoin d'un traitement d'entretien à long terme sont souhaitables.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM porte sur trois ECR de phase III menés auprès de patients atteints d'une MPOC. Dans l'essai FULFIL (N = 1 810), les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 (en double insu et double placebo) pour recevoir FF/UMEC/VI à 100 µg/62,5 µg/25 µg au moyen de l'inhalateur Ellipta une fois par jour ou l'association BUD/FOR à 400 µg/12 µg au moyen de l'inhalateur Turbuhaler deux fois par jour pendant 24 semaines. Un sous-ensemble des 430 premiers patients répartis aléatoirement pouvait poursuivre le traitement assigné dans le cadre d'une étude de prolongation pendant un total de 52 semaines. Dans l'essai IMPACT (N = 10 355), les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1:1 pour recevoir un traitement unquotidien par FF/UMEC/VI à 100 µg/62,5 µg/25 µg, par l'association FF/VI à 100 µg/25 µg ou par l'association UMEC/VI à 62,5 µg/25 µg pendant 52 semaines. Dans l'étude 200812 (N = 1 055) de non-infériorité, les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir un traitement unquotidien par FF/UMEC/VI à 100 µg/62,5 µg/25 µg ou par l'association FF/VI à 100 µg/25 µg plus l'UMEC à 62,5 µg. Tous les traitements et les placebos sont administrés au moyen de l'inhalateur Ellipta.

Les limites des études examinées sont les suivantes : les analyses statistiques des mesures du critère d'évaluation secondaire dans l'essai FULFIL ne sont pas ajustées pour tenir compte de la multiplicité; seule une des études (IMPACT) est conçue de manière à évaluer les exacerbations à titre de critère d'évaluation principal; les traitements comparateurs dans deux des trois études sont des composantes de FF/UMEC/VI; l'association CSI/BALA est le traitement de comparaison de la troisième étude (FULFIL). Par conséquent, il existe peu de données comparant FF/UMEC/VI à des associations AMLA/BALA (autre qu'UMEC/VI) ou à d'autres trithérapies de la MPOC.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a examiné ceux que voici :

- La fonction pulmonaire mesurée au moyen de la variation du VEMS de creux depuis le début de l'étude. La différence minimale importante sur le plan clinique (DMIC) généralement acceptée pour le VEMS de creux varie de 0,10 l à 0,14 l.
- La qualité de vie liée à la santé mesurée au moyen de la variation du score total au questionnaire respiratoire du St-George's Hospital (*St George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) depuis le début de l'étude. Plus le score est élevé (sur une échelle de 0 à 100) au SGRQ, moins la qualité de vie liée à la santé est bonne et plus le score est bas, meilleure est la qualité de vie liée à la santé. La DMIC correspond à une diminution de quatre points du score de référence.
- Le taux annuel d'exacerbations modérées à graves survenant durant le traitement. Une exacerbation modérée désigne une exacerbation exigeant un traitement par corticostéroïdes oraux et systémiques ou des antibiotiques (sans hospitalisation). Une exacerbation grave exige l'hospitalisation du patient.
- Le score focal de l'indice transitionnel de dyspnée (ITD). L'ITD mesure la variation de la gravité de la dyspnée depuis le début de l'étude, qui est établie par l'indice de dyspnée au début de l'étude. L'ITD comprend 24 éléments évalués; des scores plus faibles indiquant une détérioration accrue liée à une augmentation de la gravité de la dyspnée depuis le début de l'étude. La fourchette du score focal de l'ITD va de -9 à +9. Une variation d'un point est considérée comme étant cliniquement significative.
- L'état de santé est mesuré au moyen du test d'évaluation de la MPOC (*COPD assessment test*, CAT). Le CAT comprend huit éléments qui abordent les sujets suivants : la toux, les sécrétions bronchiques, l'oppression respiratoire, l'essoufflement en montant une côte ou un étage, les limitations dans les activités domestiques, l'inquiétude à quitter la maison, le sommeil et l'énergie. Le score total varie de 0 à 40 unités, les scores plus élevés représentant une moins bonne santé. La DMIC rapportée pour le CAT varie de 2 à 4 unités.
- Le questionnaire sur les symptômes respiratoires des exacerbations de la maladie pulmonaire chronique (*Exacerbations of chronic pulmonary disease tool — respiratory symptoms*, EXACT-RS). Le score du questionnaire EXACT-RS varie de 0 à 40, les scores plus élevés indiquant des symptômes plus graves. Des données probantes fondées sur une seule étude estiment la DMIC à 3,35 pour le questionnaire EXACT-RS.

- Les effets néfastes évalués sont les événements indésirables (EI), les événements indésirables graves (EIG), les retraits en raison d'un événement indésirable (RREI) et les effets néfastes notables (c.-à-d. les événements anticholinergiques, les événements cardiovasculaires, les effets des corticostéroïdes et la pneumonie).

Dans l'essai FULFIL, la variation du VEMS de creux et celle du score total au SGRQ entre le début de l'étude et la semaine 24 sont les deux critères d'évaluation principaux. Dans l'essai IMPACT, le taux annuel d'exacerbations modérées à graves survenant durant le traitement est évalué à titre de critère d'évaluation principal sur une période de 52 semaines. Dans l'étude 200812, la variation du VEMS de creux entre le début de l'étude et la semaine 24 est le critère d'évaluation principal.

Efficacité

Dans l'essai FULFIL, la variation du VEMS de creux entre le début de l'étude et la semaine 24 avec FF/UMEC/VI comparativement à l'association BUD/FOR est de 0,17 l (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,15 l à 0,19 l; $P < 0,001$). Dans l'essai IMPACT, la différence de la variation des moindres carrés du VEMS de creux entre le début de l'étude et la semaine 52 avec FF/UMEC/VI comparativement à l'association FF/VI est de 0,097 l (IC à 95 %, 0,085 l à 0,109 l) et de 0,054 l (IC à 95 %, 0,039 l à 0,069 l) comparativement à l'association UMEC/VI. Dans l'étude 200812, la différence de la variation des moindres carrés du VEMS de creux entre le début de l'étude et la semaine 24 avec FF/UMEC/VI comparativement à l'association FF/VI + UMEC est de 0,018 l (IC à 95 %, -0,013 l à 0,050 l) pour la population (adhérente) traitée selon le protocole modifié et de 0,026 l (IC à 95 %, -0,002 l à 0,053 l) pour la population en intention de traiter. L'amélioration du VEMS avec FF/UMEC/VI comparativement à l'association FF/VI + UMEC/VI est considérée comme non inférieure, puisque la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % de la différence de traitement est supérieure à la marge de non-infériorité prédéterminée de -0,050 l.

Dans l'essai IMPACT, le taux annualisé d'exacerbations modérées à graves survenant en cours de traitement durant les 52 semaines de l'étude est inférieur dans le groupe FF/UMEC/VI que dans les groupes FF/VI et UMEC/VI (0,91 versus 1,07 et 1,21); les rapports de taux sont de 0,85 (IC à 95 %, 0,80 à 0,90) et de 0,75 (IC à 95 %, 0,70 à 0,81) pour les comparaisons avec les associations FF/VI et UMEC/VI. Le rapport de risques instantanés du délai avant la première exacerbation modérée à grave survenant pendant le traitement par FF/UMEC/VI comparativement aux associations FF/VI et UMEC/VI à la semaine 52 est de 0,85 (IC à 95 %, 0,80 à 0,91) et de 0,84 (IC à 95 %, 0,78 à 0,91). Dans l'essai FULFIL, le taux annualisé d'exacerbations modérées à graves survenant en cours de traitement durant les 24 semaines de l'étude est plus faible dans le groupe FF/UMEC/VI que dans le groupe BUD/FOR (0,22 versus 0,34) et le rapport de taux est de 0,65 (IC à 95 %, 0,49 à 0,86). Le rapport de risques instantanés du délai avant la première exacerbation modérée à grave survenant pendant le traitement par FF/UMEC/VI comparativement à l'association BUD/FOR à la semaine 24 est de 0,67 (IC à 95 %, 0,52 à 0,88) et, à la semaine 52 pour la population participant à l'étude de prolongation, le rapport de risques instantanés est de 0,54 (IC à 95 %, 0,35 à 0,83). Dans l'étude 200812, le taux annualisé d'exacerbations n'est pas rapporté. Le rapport de risques instantanés du délai avant la première exacerbation modérée à grave survenant durant le traitement par FF/UMEC/VI comparativement à l'association FF/VI + UMEC est de 0,87 (IC à 95 %, 0,68 à 1,12).

Dans l'essai FULFIL, la variation du score total au SGRQ entre le début de l'étude et la semaine 24 pour FF/UMEC/VI comparativement à l'association BUD/FOR est de -2,2 unités (IC à 95 %, -3,5 unités à -1,0 unité). Dans l'essai IMPACT, la différence de la variation des moindres carrés du score total au SGRQ entre le début de l'étude et la semaine 52 pour FF/UMEC/VI comparativement à l'association FF/VI est de -1,8 unité (IC à 95 %, -2,4 unités à -1,1 unité), et de -1,8 unité (IC à 95 %, -2,6 unités à -1,0 unité) comparativement à l'association UMEC/VI. Dans l'étude 200812, la différence de la variation des moindres carrés du score total au SGRQ entre le début de l'étude et la semaine 24 pour FF/UMEC/VI comparativement à l'association FF/VI + UMEC est de -0,906 unité (IC à 95 %, -2,540 unités à -0,728 unité). Aucune des différences entre les groupes n'est considérée comme étant significative sur le plan clinique (DMIC = 4 unités).

D'autres critères d'évaluation de l'efficacité — comme les symptômes respiratoires liés à la MPOC, l'état de santé et le recours à des médicaments de secours — sont associés à des résultats variables parmi les études et, comme ces derniers n'ont pas été ajustés pour les comparaisons statistiques multiples, aucune conclusion concrète ne peut être tirée concernant l'effet de FF/UMEC/VI sur ces paramètres.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

Dans chaque essai, les EIG sont similaires parmi les groupes de traitement. Dans l'essai FULFIL, à la semaine 24, des EIG ont été signalés chez 5 % des patients du groupe FF/UMEC/VI et chez 6 % des patients du groupe BUD/FOR. Dans l'essai IMPACT, à la semaine 52, des EIG ont été signalés chez de 21 % à 23 % des patients de chaque groupe de traitement. Dans l'étude 200812, à la semaine 24, des EIG ont été signalés chez 10 % des patients du groupe FF/UMEC/VI et chez 11 % des patients du groupe FF/VI + UMEC. Les EIG les plus courants sont les troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux, la MPOC, les infections et les infestations, et la pneumonie.

Il n'y a pas de différence significative entre les groupes de traitement des trois ECR en ce qui concerne les EI anticholinergiques et cardiovasculaires. Le pourcentage de patients présentant des effets locaux liés aux corticostéroïdes est similaire entre les groupes de traitement qui avaient recours à un CSI dans le cadre de leur intervention dans les trois études. Chaque groupe a été touché de manière similaire par la pneumonie, à l'exception du groupe BUD/FOR de l'essai FULFIL, où la pneumonie a touché 0,8 % des patients comparativement à 2,2 % des patients traités par FF/UMEC/VI.

Dans chaque essai, les RREI sont similaires dans tous les groupes de traitement. Les RREI les plus courants sont motivés par des troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux et sont en proportion de 1 % à 5 % des patients des groupes de traitement des essais FULFIL et IMPACT.

Comparaison de traitements indirecte

La comparaison indirecte fournie par le fabricant (la métaanalyse en réseau [MAR]) donne à penser que

[REDACTED]

Cout et rapport cout/efficacité

FF/UMEC/VI est offert au cout de 132,20 \$ pour 30 doses, ce qui représente un cout par patient de 4,41 \$ par jour ou de 1 608 \$ par année.

Le fabricant a soumis une analyse cout/utilité sur un horizon temporel de 25 ans, menée du point de vue du système public de soins de santé canadien, comparant FF/UMEC/VI à deux bithérapies, soit FF/VI et UMEC/VI et à une trithérapie par inhalation multiple (TIO + SAL/PF). La soumission pharmacoéconomique a été présentée sous la forme d'un modèle décisionnel, qui est fondé sur une série déjà publiée d'équations épidémiologiques prévoyant les résultats cliniques, la qualité de vie liée à la santé et l'utilisation des ressources. L'effet du traitement est fondé sur l'essai IMPACT pour la comparaison avec les bithérapies et sur une MAR commanditée par le fabricant pour la comparaison avec la trithérapie. Le fabricant indique que FF/UMEC/VI est plus coûteux, mais qu'il est associé à de meilleurs gains en années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement aux bithérapies; le rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de FF/UMEC/VI comparativement à l'association FF/VI est de 19 649 \$ par AVAQ et de 14 864 \$ par AVAQ comparativement à l'association UMEC/VI. Comparativement à l'association TIO + SAL/PF, FF/UMEC/VI s'avère dominant (c.-à-d. cout total inférieur et gain d'AVAQ plus élevé).

Le PCEM a cerné les limites clés suivantes de l'analyse économique soumise par le fabricant :

- La valeur prédictive du modèle épidémiologique quant à l'estimation des résultats à long terme, particulièrement les exacerbations et la qualité de vie liée à la santé, est incertaine.
- Les traitements comparateurs inclus sont insuffisants (c.-à-d. des comparateurs pertinents comme l'association BUD/FOR ont été omis).

- Aucune tentative n'a été faite pour trouver des données sur l'utilisation des ressources dans les centres canadiens ou pour valider les estimations de l'utilisation des ressources dans le contexte canadien.
- Les valeurs d'utilité sont fondées sur un algorithme de cartographie inexact et non pas sur les résultats observés dans l'essai IMPACT, ce qui favorise probablement FF/UMEC/VI au détriment des traitements comparateurs.
- La MAR suppose que les bithérapies sont équivalentes, a recours à des essais dont l'hétérogénéité clinique est importante, et comprend peu de données sur l'exacerbation modérée à grave de la MPOC dans le cadre d'essais suffisamment longs (n = 2).
- Le brevet du traitement de référence SAL/PF est expiré, ce qui pourrait réduire le coût du médicament grâce aux options génériques.

Dans les nouvelles analyses de l'ACMTS, lorsqu'on tient compte de la disponibilité potentielle du générique de SAL/PF en établissant un prix équivalant à celui de l'association BUD/FOR et en utilisant un coût approprié pour les visites à domicile des médecins, le RCUD de FF/UMEC/VI est de 21 189 \$ par AVAQ comparativement à l'association FF/VI et de 17 022 \$ par AVAQ comparativement à l'association UMEC/VI. Comparativement à l'association TIO + SAL/PF à 250 µg/50 µg, le RCUD de FF/UMEC/VI est de 137 990 \$, mais le médicament est dominant (c.-à-d. coûts totaux inférieurs, meilleur gain d'AVAQ) lorsqu'on le compare à l'association TIO + SAL/PF à 500 µg/50 µg. Il convient également de noter que tous les RCUD dans les comparaisons avec l'association TIO + SAL/PF sont instables et associés à une incertitude substantielle. Les nouvelles analyses de l'ACMTS n'ont pas permis d'aborder certaines limites potentiellement importantes de l'analyse économique présentée.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 18 juillet 2018

Absences

Aucune.

Conflits d'intérêts

Aucun