



## RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

### SOLUTION D'AZTRÉONAM POUR INHALATION (Cayston – Gilead Sciences Canada, Inc.)

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

#### **Recommandation :**

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que la solution d'aztréonam pour inhalation soit inscrite sur la liste des médicaments assurés dans le traitement périodique (cure de 28 jours) de l'infection pulmonaire chronique due à *Pseudomonas aeruginosa* chez le patient atteint de fibrose kystique modérée ou grave dont l'état se détériore en dépit du traitement par la tobramycine en inhalation.

#### **Motifs de la recommandation :**

1. Un essai clinique comparatif et randomisé (ECR) de structure ouverte, mené auprès de personnes atteintes de la maladie pulmonaire modérée ou grave ayant déjà été traitées par la tobramycine, constate que la solution d'aztréonam pour inhalation exerce le même effet sur les hospitalisations et la qualité de vie que la tobramycine en inhalation. De plus, les patients traités par l'aztréonam voient leur fonction pulmonaire s'améliorer et leur utilisation intraveineuse d'antibiotique diminuer dans une plus grande proportion, et ce, de façon statistiquement significative, que les patients traités par la tobramycine en inhalation.
2. Bien que les données issues d'essais cliniques soient limitées et que l'aztréonam coûte plus cher que la tobramycine en inhalation, le Comité est sensible au souhait des patients d'avoir à leur disposition d'autres antibiotiques dans cette indication.

#### **Contexte :**

L'aztréonam est un antibiotique de la classe des monobactames. Santé Canada a autorisé la commercialisation de la solution d'aztréonam pour inhalation dans la prise en charge du patient atteint de fibrose kystique qui présente une infection pulmonaire chronique à *Pseudomonas aeruginosa*. Le médicament est offert en poudre lyophilisée stérile, à reconstituer en solution pour inhalation, dans un flacon à usage unique renfermant 75 mg du médicament. La posologie recommandée par Santé Canada pour le patient de six ans ou plus est d'une dose de 75 mg administrée trois fois par jour durant la cure de 28 jours, suivie d'une période de 28 jours sans administration d'aztréonam.

## Programme commun d'évaluation des médicaments

### Synthèse des recommandations du CCCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'ECR sur la solution d'aztréonam pour inhalation, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

### Essais cliniques

L'étude méthodique englobe trois ECR à double insu comparant l'aztréonam en inhalation et le placebo (AIR-CF1, AIR-CF2 et AIR-CF4) et un ECR de structure ouverte comparant l'aztréonam en inhalation et la tobramycine en inhalation (GS-US-205-0110, désignée étude 0110 ci-après).

Les participants de l'étude AIR-CF4 sont atteints de fibrose kystique d'intensité légère (plus de 75 % du volume expiratoire maximal en une seconde [VEMS] prévu), tandis que ceux des études AIR-CF1 et AIR-CF2 sont atteints de la maladie modérée ou grave (de 25 % à 75 % du VEMS prévu). Les participants de l'étude 0110 sont atteints de la maladie de stade modéré ou grave (75 % ou moins du VEMS prévu). Tous les participants ont plus de six ans.

#### Essais cliniques comparatifs avec placebo

- Les études multinationales AIR-CF1 (N = 166) et AIR-CF4 (N = 160) répartissent leurs participants au hasard dans les groupes de l'aztréonam en inhalation à raison de 75 mg trois fois par jour et du placebo; les deux essais cliniques prévoient une cure de 28 jours et un suivi de 14 jours. Dans l'étude AIR-CF1, le taux d'abandon est élevé et il diffère beaucoup d'un groupe à l'autre : 18 % dans le groupe de l'aztréonam et 32 % dans le groupe du placebo. Par contre, les abandons sont peu nombreux dans l'étude AIR-CF4 : 3 % dans le groupe de l'aztréonam et 2 % dans le groupe du placebo.
- L'étude AIR-CF2 (N = 246) multicentrique se déroule exclusivement aux États-Unis et elle comporte une phase de rodage de 28 jours durant laquelle les participants sont traités par la tobramycine à la dose de 300 mg deux fois par jour, puis la cure de 28 jours avec répartition aléatoire des participants et, enfin, la période de suivi de 56 jours. Les participants sont randomisés dans l'un ou l'autre des quatre groupes suivants : aztréonam en inhalation à la dose de 75 mg deux fois par jour dans un groupe et trois fois par jour dans un autre, et le placebo à raison de deux fois par jour dans un groupe et de trois fois par jour dans un autre. Le taux d'abandon est élevé (63 % dans l'ensemble) et il diffère d'un groupe à un autre.

#### Essai clinique avec comparateur actif :

- L'étude 0110 (N = 273) multinationale prévoit la randomisation des patients dans les groupes de l'aztréonam en inhalation à la dose de 75 mg trois fois par jour et de la tobramycine en inhalation à raison de 300 mg deux fois par jour; la cure dure 28 jours et elle est suivie d'une période de 28 jours sans traitement. L'étude compte trois cures, et sa durée est de 24 semaines. Le taux d'abandon est plus élevé dans le groupe de la tobramycine que dans celui de l'aztréonam : 18 % contre 9 %.

### **Critères de jugement**

Le PCEM a précisé les critères de jugement au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères suivants : la mortalité, la nécessité d'une antibiothérapie supplémentaire, la fonction pulmonaire évaluée par le VEMS, la qualité de vie, les abandons pour cause d'effet indésirable et les effets indésirables graves.

Voici les principaux critères de jugement de chacun des essais cliniques :

- Étude AIR-CF1 : atténuation des symptômes respiratoires évaluée par le patient à l'aide du questionnaire révisé sur la fibrose kystique (CFQ-R).
- Étude AIR-CF2 : période avant qu'une antibiothérapie supplémentaire, en inhalation ou intraveineuse, soit nécessaire pour juguler l'exacerbation de l'infection à *Pseudomonas*.
- Étude AIR-CF4 : atténuation des symptômes respiratoires évaluée par le patient à l'aide du questionnaire révisé sur la fibrose kystique (CFQ-R).
- Étude 0110 : les deux principaux critères de jugement sont la variation relative du pourcentage du VEMS prévu dans la période allant du début de l'étude au jour 28 (critère de jugement de la non-infériorité) et la variation absolue moyenne du pourcentage du VEMS prévu dans la période allant du début de l'étude à la fin des trois cures (critère de jugement de la supériorité). Aux fins de la détermination de la non-infériorité, l'aztréonam serait jugé non inférieur à la tobramycine si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements ne dépassait pas 4 %.

Le questionnaire CFQ-R, instrument de mesure valide de la qualité de vie associée à la santé en présence de fibrose kystique, comporte trois modules : la qualité de vie (sujets généraux et sujets particuliers à la maladie), les symptômes (échelles d'évaluation des symptômes respiratoires et digestifs et du poids) et la perception de la santé. Pour chacune des échelles d'évaluation, le score va de 0 à 100 et plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie. L'écart de score minimal d'importance clinique à l'échelle des symptômes respiratoires chez le patient dont l'état est stable est de quatre points, alors qu'il est de 8,5 points durant une période d'exacerbation.

Les aspects d'importance pour les patients sont l'hospitalisation, l'absentéisme au travail ou à l'école, la durée d'administration des traitements et la qualité de vie.

### **Résultats**

#### **Efficacité théorique ou efficacité clinique**

Essais cliniques comparatifs avec placebo :

- Dans l'étude AIR-CF4, où les patients sont atteints de fibrose kystique d'intensité légère, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les deux interventions quant à la proportion des participants pour qui une antibiothérapie est nécessaire pour cause d'exacerbation, quant à la qualité de vie ou quant au pourcentage de jours d'absentéisme à l'école. La différence constatée entre l'aztréonam et le placebo sous l'angle de la fonction pulmonaire (d'après le % du VEMS prévu) n'a pas été jugée importante sur le plan clinique.

- Dans les études AIR-CF1 et AIR-CF2, les patients atteints de fibrose kystique modérée ou grave traités par l'aztréonam voient leur qualité de vie (score des symptômes respiratoires du questionnaire CFQ-R) et leur fonction pulmonaire (% du VEMS prévu) s'améliorer dans une plus grande mesure statistiquement que les patients du groupe du placebo. Dans les deux études, l'amélioration des scores CFQ-R va au-delà de l'écart minimal d'importance clinique dans la comparaison entre les résultats combinés de l'aztréonam administré deux fois par jour et de l'aztréonam administré trois fois par jour et ceux du placebo.

### Essai clinique avec comparateur actif :

- L'étude 0110 de structure ouverte révèle que l'aztréonam amène une diminution statistiquement significative de la proportion de patients devant subir une antibiothérapie intraveineuse, de même qu'il repousse le moment de cette antibiothérapie, par rapport à la tobramycine, mais l'incidence de l'hospitalisation est semblable dans les deux groupes.
- À la quatrième semaine et au terme des trois cures, l'aztréonam améliore la fonction pulmonaire (sur la foi du % du VEMS prévu) dans une ampleur statistiquement significative comparativement à la tobramycine.

### Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Il n'y a pas de différence entre l'aztréonam et ses comparateurs quant à la fréquence des effets indésirables et des effets indésirables graves. Les effets respiratoires comme la toux, la dyspnée, la congestion respiratoire et la douleur oropharyngée sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés.
- Au cours des six mois de l'étude 0110, la résistance à l'aztréonam prend de l'ampleur. Il est impossible de déterminer l'importance de cette résistance en raison de la petite taille de l'échantillon et de la brièveté du suivi des essais cliniques.

### Coût et rentabilité

L'analyse coût-efficacité du fabricant compare l'aztréonam et la tobramycine en inhalation dans le traitement ambulatoire de l'infection due à *Pseudomonas aeruginosa* en présence de fibrose kystique dans une période d'un an. La modélisation reprend les données cliniques d'une étude comparant deux modalités thérapeutiques (étude 0110). Le coût d'acquisition de l'aztréonam (26 160 \$) est beaucoup plus élevé que celui de l'autre médicament (18 346 \$), mais il est contrebalancé en partie par le taux inférieur de l'hospitalisation liée à la maladie (donc, coûts moindres : 16 385 \$ contre 23 590 \$). Le fabricant mentionne que, dans la période d'un an, les coûts relatifs à l'aztréonam (42 545 \$) sont supérieurs à ceux ayant trait à la tobramycine (41 936 \$), mais que les années de vie sont en nombre équivalent (0,9959 comparativement à 0,9960).

L'analyse économique du fabricant est lacunaire à certains égards. Le fabricant n'a pas pris en compte la possibilité d'utiliser la solution intraveineuse de tobramycine, couverte par des régimes d'assurance-médicaments du pays, dans le traitement en inhalation. Le coût inférieur de la tobramycine prévue pour usage intraveineux aurait pour effet d'augmenter l'écart de coût entre ce médicament et l'aztréonam. D'autre part, l'étude 0110 ne corrobore pas l'allégation du fabricant voulant que l'aztréonam améliore la fonction pulmonaire. Il est fait état d'une baisse des hospitalisations sur motif respiratoire alors que les hospitalisations en général ne diminuent pas.

Au coût j de 144 \$, l'aztréonam est plus cher que la solution de tobramycine en inhalation (101 \$) et que la solution intraveineuse de tobramycine utilisée en inhalation (36 \$).

### Observations de groupes de patients :

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- L'administration des traitements peut s'échelonner sur deux heures ou plus chaque jour.
- La durée des traitements, l'absentéisme à l'école ou au travail, l'incapacité de s'adonner à des activités sociales et l'hospitalisation figurent au nombre des facteurs qui détériorent la qualité de vie des personnes atteintes de fibrose kystique.
- Les prestataires de soins aux patients éprouvent des difficultés financières découlant de la perte de revenu due à la baisse de productivité en raison de la charge de soins et du coût des traitements.
- Le traitement qui s'administre en peu de temps aura pour effet d'améliorer grandement la qualité de vie du patient et de ses dispensateurs de soins.
- L'aztréonam en inhalation est vu comme une solution de rechange en cas d'intolérance ou de résistance aux autres traitements.

### Autres sujets de discussion :

- Le Comité tient compte des observations des patients voulant qu'il soit nécessaire de disposer d'autres antibiotiques, et l'aztréonam, qui fait partie d'une classe d'antibiotiques différente de celle de la tobramycine, représente une option de rechange.

### Membres du CCCEM :

Les D<sup>rs</sup> Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Yvonne Shevchuk et James Silvius, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

### Réunion du 15 juin 2011

#### Membres absents :

Deux membres sont absents.

#### Conflits d'intérêts :

Aucun

---

## Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 15 juin 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 18 juillet 2011

© ACMTS, 2011

### À propos du présent document :

Le CCCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation paraissent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, 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 à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCCEM ne vient 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.

*Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.*