



## RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

### ROFLUMILAST

(Daxas– Nycomed Canada Inc.)

Indication : maladie pulmonaire obstructive chronique

#### Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que roflumilast ne soit pas inscrit sur la liste des médicaments assurés.

#### Motifs de la recommandation :

1. Dans deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à double insu, menés auprès de la population pour laquelle roflumilast a été approuvé, il n'y avait aucune différence statistiquement significatives entre roflumilast et le placebo au niveau des résultats cliniques en termes d'exacerbations sévères et chroniques de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), de la qualité de vie ou de la mortalité.
2. Dans les deux ECR à double insu, les différences entre roflumilast et le placebo au niveau des co-critères de jugement primaires (soit le volume expiratoire maximal en une seconde [VEMS] et le taux d'exacerbations de la MPOC modérées ou sévères sont faibles.

#### À noter :

Aucun des deux ECR n'a compris un comparateur actif. La pertinence clinique de ces essais est donc limitée pour les patients atteints de la MPOC sévère car le traitement concomitant par des anticholinergiques à action prolongée et/ou par corticoïdes par inhalation n'a pas été admis.

#### Contexte :

Roflumilast a été indiqué par Santé Canada à titre de traitement d'appoint aux bronchodilatateurs pour le traitement d'entretien de la MPOC sévère associée à la bronchite chronique (c.-à-d., patients qui ont des antécédents de toux et d'expectorations chroniques) chez des adultes ayant des antécédents d'exacerbations fréquentes. Roflumilast est un inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase 4. Il est disponible en comprimés de 500 mcg et la posologie approuvée par Santé Canada est de 500 mcg une fois par jour.

### Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 18 mai 2011 ; Réexamen du CCCEM – le 20 juillet 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 27 juillet 2011

© ACMTS, 2011

### **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 roflumilast, 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 du PCEM englobe deux ECR multinationaux à double insu sur des patients atteints de MPOC sévère ou très sévère. Les études M2-124 (n = 1 523) et M2-125 (n = 1 568) comparent roflumilast à titre de 500 mcg par jour au placebo et durent 56 semaines (dont une période de rodage à simple insu de quatre semaines et une période de traitement de 52 semaines). Les patients recrutés sont âgés de 40 ans ou plus et sont atteints de MPOC sévère ou très sévère (soit avec un VEMS  $\leq$  50 % des valeurs prévues) associée à la bronchite chronique et des antécédents d'exacerbations. Les patients sont stratifiés par traitement concomitant par bêta-agonistes à longue durée d'action (BALA) et le statut à l'égard du tabagisme ; environ 50 % des patients dans les deux essais reçoivent un traitement concomitant par LABA. L'utilisation d'anticholinergiques à action prolongée et/ou de corticoïdes par inhalation n'a pas été admis durant les périodes de traitement dans les deux essais. Le taux de retrait est élevé ; environ 30 % des patients dans les deux essais ont abandonné l'étude et les données sur les résultats après retrait ne sont pas disponibles.

Les études examinées sont limitées par le manque de comparateur actif. Étant donné les restrictions sur le traitement concomitant dans les essais examinés, les données probantes sont insuffisantes au niveau de l'efficacité du traitement lors de son ajout au traitement habituel actuel, tel que les anticholinergiques à action prolongée et/ou les BALA en plus de corticoïdes par inhalation.

### **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 : les exacerbations de la MPOC, la qualité de vie, la tolérance à l'effort, l'hospitalisation, la mortalité, le VEMS, l'incidence globale d'effets indésirables et d'effets indésirables graves.

Voici les co-paramètres principaux dans les essais examinés : (i) la variation moyenne du départ jusqu'à la fin du traitement au niveau du VEMS pré-bronchodilatateur et (ii) le taux moyen d'exacerbations de la MPOC nécessitant une intervention par corticothérapie orale ou parentérale ou entraînant une hospitalisation ou le décès. Les analyses supplémentaires du fabricant ont examiné l'incidence d'exacerbations modérées et sévères séparément ; une exacerbation de la MPOC modérée a été définie comme nécessitant une intervention par corticothérapie orale ou parentérale et une exacerbation sévère comme entraînant une hospitalisation et/ou le décès.

### Résultats

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

- Le taux moyen d'exacerbations de la MPOC modérées ou sévères a été statistiquement plus faibles pour roflumilast par rapport au placebo dans les deux études. La différence moyenne au niveau des exacerbations modérées ou sévères par patient par an a été de -0,19 pour l'étude M2-124 et de -0,28 pour l'étude M2-125. Dans ces deux essais, le taux statistiquement inférieur d'exacerbations de la MPOC pour roflumilast en comparaison au placebo a été imputable aux différences en termes d'exacerbations modérées. Les exacerbations sévères ont été beaucoup moins fréquentes et sans différence statistiquement significative entre roflumilast et placebo.
- Les groupes sous roflumilast ont vu des améliorations significatives du départ jusqu'à la fin du traitement au niveau du VEMS pré-bronchodilatateur (en mL) en comparaison au placebo, indépendamment de leur utilisation de BALA ; différence moyenne (intervalle de confiance de 95 %) : 39 mL (18 mL à 60 mL) et 58 mL (41 mL à 75 mL) dans les études M2-124 et M2-125 respectivement.
- Au niveau de la qualité de vie, telle qu'évaluée par le questionnaire EuroQol-5 dimension, il n'y a pas eu d'amélioration statistiquement significative chez les patients sous roflumilast en comparaison au placebo. Aucun critère sur la qualité de vie spécifique à la MPOC (par ex. le questionnaire respiratoire du St. George) n'a été étudié dans ces essais.
- Aucun de deux essais n'a rapporté le nombre total d'hospitalisations, le nombre d'hospitalisations en raison de la MPOC ou la tolérance à l'effort.

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

- L'incidence de mortalité et d'événements indésirables graves a été similaire entre roflumilast et le placebo dans les deux essais. Néanmoins, l'innocuité à long terme de roflumilast reste incertaine étant donné l'absence actuelle de données provenant d'études d'une durée de plus d'un an. Les données post-commercialisation sont également d'une durée limitée.
- Dans les deux essais, l'incidence de troubles gastrointestinaux et de troubles du système nerveux a été plus élevée chez les groupes sous roflumilast en comparaison au placebo. La perte de poids moyenne a été de 2,09 kg chez le groupe sous roflumilast (selon les données regroupées des études M2-124 et M2-125) contre une prise de poids de 0,08 kg pour le groupe sous placebo.
- Deux patients sous roflumilast (aucun patient sous placebo) ont connu des événements liés au suicide : une tentative suicidaire dans M2-124 et un suicide dans M2-125.

#### **Coût et rentabilité**

L'analyse coût-utilité du fabricant a porté sur des patients atteints de MPOC sévère et a pris en compte trois comparaisons : 1) roflumilast en plus de BALA contre BALA seul (fondée sur un sous-groupe de M2-124 et M2-125 mis en commun) ; 2) roflumilast en plus de tiotropium contre tiotropium seul (fondée sur M2-128, évaluant une population mixte atteinte de MPOC sévère et modérée qui ne répondait pas aux critères d'inclusion de l'étude méthodique du PCEM) ; et 3) roflumilast en plus de tiotropium contre tiotropium en plus d'une corticoïde par inhalation/BALA (fondée sur une comparaison indirecte de M2-128 et l'essai OPTIMAL, qui ne répondait pas aux critères de l'étude méthodique du PCEM). Le modèle a simulé l'histoire naturelle de la baisse du VEMS ainsi que les effets de traitement au niveau du VEMS et des exacerbations sur une période de cinq ans.

## Programme commun d'évaluation des médicaments

La limitation principale de l'évaluation économique du fabricant provient des hypothèses sur la durée des avantages cliniques. Le fabricant a fait l'hypothèse que roflumilast permettrait des avantages cliniques constants sur la période d'analyse de cinq ans. Cependant, le taux observé d'exacerbations des essais cliniques était similaire par la semaine 44 pour roflumilast en plus de BALA par rapport au BALA seul. Cette hypothèse soutient l'amélioration au niveau du QALY (soit l'année de vie pondérée par la qualité de vie) (0,0622), malgré l'absence de différences observées dans la qualité de vie lors des essais cliniques.

Aux doses recommandées, le coût journalier de roflumilast (de 2,10 \$) est le même que celui de tiotropium. Roflumilast est plus coûteux en comparaison aux BALA (de 1,45 \$ à 1,87 \$).

### Observations de groupes de patients :

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

- Les symptômes les plus gênants et incommodes rapportés sont la dyspnée et l'excès de mucosité. On suggère que le soulagement des symptômes et la prévention d'exacerbations sont primordiaux à la prise en charge de la MPOC.
- On constate que l'incapacité du patient à travailler ou à réaliser des tâches quotidiennes entraîne un fardeau important pour le soignant. Les groupes de patients souhaitent attirer l'attention du CCCEM sur une étude qualitative à propos de l'étendue et de la nature du fardeau ressenti par le soignant d'un patient atteint de la MPOC.
- Les patients indiquent qu'ils sont prêts à subir des effets indésirables si le traitement leur offre une qualité de vie meilleure.

### Autres sujets de discussion :

- Le Comité note qu'aucun essai examiné n'a porté sur une population d'intérêt, plus particulièrement le patient atteint d'une MPOC sévère traité par les anticholinergiques à action prolongée en plus d'un BALA et des corticoïdes par inhalation. Le fabricant a annoncé son projet pour l'étude REACT, un ECR de 52 semaines comparant le roflumilast au placebo chez le patient atteint de la MPOC traité par une combinaison fixe de BALA et de corticoïdes par inhalation, avec ou sans anticholinergiques à action prolongée.
- Le Comité souligne que le taux statistiquement plus faible d'exacerbations de MPOC modérées ou sévères regroupées pour roflumilast en comparaison au placebo est attribuable à la différence en termes d'exacerbations modérées plutôt que d'exacerbations sévères. Le Comité a commenté sur une analyse exploratoire de la FDA des résultats des essais M2-124 et M2-125 laissant penser que le taux plus bas d'exacerbations de MPOC modérées ou sévères observé avec roflumilast en comparaison au placebo s'est atténué entre les semaines 28 et 36 et a disparu avant la fin de l'étude.
- Le Comité estime que la validité des résultats des études a été compromise par la fréquence élevée de retraits et d'infractions du protocole.
- Le Comité remarque que les essais n'ont pas recueilli des données sur un grand nombre de critères qui sont d'importance aux patients, tels que la capacité à travailler ou à effectuer des tâches quotidiennes et les variations de la qualité de vie spécifiques à la MPOC.
- Étant donné l'avantage clinique minime démontré par les essais examinés, le Comité soulève ses préoccupations quant à la perte de poids moyenne plus élevée et la fréquence plus importante d'effets indésirables liés à la neuropsychiatrie et au suicide observés chez les patients sous roflumilast.

---

## Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 18 mai 2011 ; Réexamen du CCCEM – le 20 juillet 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 27 juillet 2011

© ACMTS, 2011

page 4 sur 6

### 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 18 mai 2011

#### Membres absents :

Aucun

#### Conflits d'intérêts :

Aucun

### Réunion du 20 juillet 2011

#### Membres absents :

Aucun

#### Conflits d'intérêts :

Aucun

### 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.

---

## Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 18 mai 2011 ; Réexamen du CCCEM – le 20 juillet 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 27 juillet 2011

© ACMTS, 2011

*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.*