



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### MALÉATE D'INDACATÉROL

(Onbrez – Novartis Pharma Canada inc.)

Indication : maladie pulmonaire obstructive chronique

#### Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire l'indacatérol de la même façon que d'autres bêta<sub>2</sub>-agonistes à longue durée d'action (BALA) pour le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), à une dose maximale de 75 µg par jour.

#### Motifs de la recommandation

1. Au cours de deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à double insu de 12 semaines menés auprès de patients présentant une MPOC modérée ou grave, par rapport à un placebo, l'indacatérol (75 µg par jour) a été associé à des améliorations statistiquement significatives du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) minimal.
2. Aux doses recommandées, le coût quotidien de l'indacatérol (75 µg une fois par jour; [prix confidentiel retiré à la demande du fabricant]) est inférieur à celui du salmétérol (50 µg deux fois par jour; 1,88 \$), mais semblable à celui du formotérol (12 µg à 24 µg deux fois par jour; 1,68 \$ à 3,36 \$).

#### Contexte

L'indication de l'indacatérol approuvée par Santé Canada est le traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme de l'obstruction des voies aériennes, à raison d'une prise par jour, chez les patients atteints de MPOC, y compris la bronchite chronique et l'emphysème. L'indacatérol est un BALA présenté sous forme de gélule contenant 75 µg de poudre micronisée pour inhalation. La dose approuvée par Santé Canada est de 75 µg une fois par jour.

#### Synthèse des considérations du CCEM

Le Comité a examiné les renseignements suivants, préparés par le PCEM : un examen méthodique des ECR à double insu sur l'indacatérol, une critique de l'évaluation pharmaco-économique du fabricant et des observations de groupes de patients sur les résultats et les questions qui comptent pour les patients.

### **Essais cliniques**

L'examen méthodique a porté sur quatre ECR commandités par le fabricant à double insu et contrôlés par placebo menés auprès de patients présentant une MPOC modérée ou grave. Deux des essais (B2354, n = 323; et B2355, n = 318) avaient un plan identique : essais multicentriques de phase III d'une durée de 12 semaines comparant la prise de l'indacatérol à 75 µg une fois par jour à celle d'un placebo. Les deux autres (B2335s et B2356) étaient des études de détermination posologique d'une durée de deux semaines. Aucun des essais retenus ne permettait de comparer l'indacatérol à d'autres traitements actifs de la MPOC, mais les deux études de deux semaines comportaient des groupes recevant un traitement actif, soit le formotérol ou le tiotropium (étude B2335s) et le salmétérol (étude B2356). Les sujets des quatre essais étaient des patients de 40 ans et plus atteints de MPOC modérée ou grave (VEMS de 30 % à 80 % de la théorique).

Les sujets des quatre essais pouvaient prendre un corticostéroïde en inhalation, à la dose prise avant le début l'étude, et utiliser le salbutamol comme traitement de secours.

La proportion des patients qui se sont retirés des essais a été supérieure dans les groupes placebo que dans ceux traités par l'indacatérol au cours des essais B2354 (19 % et 12 %, respectivement) et B2355 (11 % et 7 %, respectivement). Au cours de l'essai B2356, le taux de retrait a été de 2 % dans les groupes traités par l'indacatérol et le salmétérol et de 3 % dans le groupe placebo. Au cours de l'essai B2335s, le taux de retrait a été de 13 % dans le groupe placebo, 8 %, dans le groupe traité par l'indacatérol à 75 µg, 6 % dans le groupe traité par le tiotropium et 4 % dans le groupe traité par le formotérol.

Les essais examinés sont limités en raison de leur courte durée et de l'absence de comparaison entre l'indacatérol à 75 µg et d'autres traitements actifs. De plus, aucun des essais retenus ne permettait d'évaluer l'efficacité relative de l'indacatérol en ce qui concerne les poussées de MPOC, les hospitalisations ou la mortalité. Enfin, aucun ECR n'a comparé l'indacatérol à 75 µg en association à un corticostéroïde en inhalation à l'indacatérol seul des points de vue de l'efficacité et de l'innocuité.

### **Critères d'évaluation**

Les critères d'évaluation avaient été définis a priori dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le Comité s'est penché sur les suivants : VEMS minimal, dyspnée, qualité de vie, poussées de MPOC, hospitalisation, mortalité et effets indésirables graves.

La qualité de vie a été mesurée au moyen du questionnaire respiratoire St. George's (QRSG), questionnaire de 50 items qui mesure la détresse causée par les symptômes respiratoires, la mobilité, l'activité physique et l'impact psychologique de la maladie. Le score va de 100 à 0, la qualité de vie étant d'autant plus mauvaise que le score est élevé. Pour ce qui est du score du QRSG, on considère que la différence minimale cliniquement importante est de quatre unités.

La dyspnée a été mesurée au moyen de l'index de dyspnée de transition (IDT), qui comporte trois domaines : déficience fonctionnelle, ampleur de la tâche et ampleur de l'effort. On attribue à chaque domaine un score de -3 (grande détérioration) à 3 (grande amélioration), puis on additionne les trois scores. Le score total va donc de -9 à 9. Un score négatif témoigne d'une

détérioration et on considère que la différence minimale cliniquement importante est d'une unité.

Le principal critère d'évaluation de toutes les études était le VEMS minimal à la fin du traitement (soit 12 semaines pour les études B2354 et B2355 et deux semaines pour les études B2335s et B2356).

### Résultats

#### **Efficacité potentielle ou réelle**

- Au cours des études B2354 et B2355, le VEMS minimal après 12 semaines était plus élevé dans le groupe traité par l'indacatérol que dans le groupe placebo, et la différence était statistiquement significative; différence moyenne (DM) : 0,12 L et 0,14 L, respectivement.
- Au cours des études B2335s et B2356, le VEMS minimal après deux semaines était plus élevé dans les groupes traités par l'indacatérol à 75 µg que dans les groupes placebo, et la différence était statistiquement significative; DM : 0,15 L et 0,11 L, respectivement. Ni l'étude B2335s ni l'étude B2356 ne permettait de comparer l'indacatérol à d'autres BALA ou au tiotropium, mais les changements du VEMS minimal par rapport au départ ont été semblables avec tous les traitements actifs.
- L'indacatérol a été associé à des améliorations statistiquement significatives et cliniquement importantes de l'IDT par rapport au placebo au cours de l'étude B2354, mais pas de l'étude B2355.
- Ni l'une ni l'autre des études de 12 semaines n'a signalé de différence statistiquement significative entre les traitements pour ce qui est du pourcentage de nuits sans réveils. Il y a eu une différence statistiquement significative en faveur de l'indacatérol par rapport au placebo pour ce qui est du pourcentage de jours sans symptômes diurnes au cours de l'étude B2354, mais pas de l'étude B2355. Il y a eu une différence statistiquement significative en faveur de l'indacatérol par rapport au placebo pour ce qui est du pourcentage de jours où les patients pouvaient vaquer à leurs activités habituelles au cours de l'étude B2355, mais pas de l'étude B2354.
- Par rapport au placebo, l'indacatérol a été associé à des améliorations statistiquement significatives des scores du QRSG au cours des études B2354 et B2355; toutefois, les DM n'ont pas dépassé la différence minimale cliniquement importante de quatre unités; DM : -3,8 et -3,6 respectivement.
- Au cours des deux études de 12 semaines, par rapport au départ, l'indacatérol a davantage réduit le nombre quotidien de bouffées du médicament de secours que le placebo, et la différence a été statistiquement significative : -1,16 bouffée au cours de l'étude B2354 et -0,66 bouffée au cours de l'étude B2355. Le pourcentage de « jours sans médicament de secours » a aussi été plus grand, et de façon statistiquement significative, dans les groupes traités par l'indacatérol que dans les groupes placebo au cours des études B2354 et B2355.

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

- L'incidence des effets indésirables graves et des retraits en raison des effets indésirables a été semblable dans les groupes traités de toutes les études, mais les différences numériques, quand il y en avait, étaient en faveur de l'indacatérol.
- Les effets indésirables associés aux autres BALA, tels que tremblements, nervosité et palpitations, n'ont pas semblé être plus fréquents avec l'indacatérol qu'avec le placebo.

### Coût et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts pour comparer, sur la foi des résultats d'une méta-analyse en réseau, l'indacatérol à des bronchodilatateurs à action prolongée (tiotropium, salmétérol et formotérol) pour le traitement de patients atteints de MPOC. Aux doses recommandées, le coût quotidien de l'indacatérol (75 µg une fois par jour; [prix confidentiel retiré à la demande du fabricant]) est inférieur à celui du tiotropium (18 µg une fois par jour; 2,10 \$) et du salmétérol (50 µg deux fois par jour; 1,88 \$), mais semblable à celui du formotérol (12 µg à 24 µg deux fois par jour; 1,68 \$ à 3,36 \$). Le Comité s'est fondé sur le prix confidentiel pour recommander l'inscription du médicament et le fabricant a demandé à ce que ce prix demeure confidentiel, en vertu des *CDR Confidentiality Guidelines*.

### Observations de groupes de patients

Le PCEM a invité les patients à faire des observations sur les deux troubles. Voici un résumé des observations d'un groupe de patients qui a répondu à son invitation.

- Les observations du groupe de patients ont mis l'accent sur la nature évolutive et débilitante de la MPOC et sur le fait que comme il devient progressivement plus difficile pour les patients de respirer, parler, travailler et dormir, la restriction des activités et l'isolement des patients s'accroissent graduellement.
- Les observations du groupe de patients donnent à penser que la MPOC est souvent mal prise en charge et que les traitements actuels pourraient être utilisés à meilleur escient pour aider les patients atteints de MPOC.
- Selon les patients, on a besoin de traitements qui ralentissent la réduction de la fonction respiratoire. De plus, les patients veulent des traitements qui améliorent la respiration et le fonctionnement quotidien et, partant, la qualité de vie.

### Autres sujets de discussion

- Le Comité a observé que contrairement à l'Agence européenne des médicaments, Santé Canada et la Food and Drug Administration des États-Unis n'ont pas approuvé les doses quotidiennes d'indacatérol de 150 µg et de 300 µg. Le Comité a signalé que selon le prix proposé, le coût des doses quotidiennes d'indacatérol de 150 µg et de 300 µg serait environ deux à quatre fois plus élevé que celui d'autres BALA sur le marché.
- Le Comité a fait remarquer que selon la méta-analyse en réseau présentée par le fabricant, l'efficacité de l'indacatérol à 75 µg serait comparable à celle d'autres BALA et du tiotropium. Toutefois, aucun des ECR disponibles ne permettait de faire des comparaisons directes.

### Membres du CCEM

D<sup>r</sup> Robert Peterson (président), D<sup>re</sup> Lindsay Nicolle (vice-présidente), D<sup>r</sup> Ahmed Bayoumi, D<sup>r</sup> Bruce Carleton, Mme Cate Dobhran, M. Frank Gavin, D<sup>r</sup> John Hawboldt, D<sup>r</sup> Peter Jamieson, D<sup>re</sup> Julia Lowe, D<sup>r</sup> Kerry Mansell, D<sup>r</sup> Irvin Mayers, D<sup>re</sup> Yvonne Shevchuk, D<sup>r</sup> James Silvius et D<sup>r</sup> Adil Virani

### Réunion du 18 juillet 2012

#### Absences

Aucune

### Conflits d'intérêts

Un membre du CCEM n'a pas voté en raison d'un conflit d'intérêts.

### À propos du présent document

Le CCEM 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 sont accessibles 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 CCEM formule sa recommandation. 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 demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation finale du CCEM 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.*