



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### **BROMURE DE GLYCOPYRRONIUM (Seebri – Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) Indication : la maladie pulmonaire obstructive chronique**

#### **Recommandation :**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire le bromure de glycopyrronium sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) selon les mêmes modalités que le tiotropium.

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

1. Deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR), soit les études GLOW-1 et GLOW-2, démontrent que le glycopyrronium produit une amélioration statistiquement significative du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) en période de creux par rapport au placebo. De plus, une métaanalyse en réseau indique que le glycopyrronium et le tiotropium sont comparables du point de vue de l'amélioration de la fonction pulmonaire de patients atteints de MPOC.
2. Le coût journalier du traitement par le glycopyrronium à la posologie recommandée, à savoir 1,77 \$ la dose de 50 µg, est inférieur à celui du traitement par le tiotropium, soit 2,17 \$ les 18 µg.

#### **Contexte :**

Le bromure de glycopyrronium (glycopyrronium) est un anticholinergique (antagoniste des récepteurs muscariniques) en inhalation à longue durée d'action. Santé Canada a autorisé sa commercialisation dans l'indication du traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme chez les patients atteints de MPOC, dont la bronchite chronique et l'emphysème. Le médicament se présente sous la forme de poudre contenue dans une gélule dure à raison de 50 µg par gélule. La poudre est inhalée à l'aide du dispositif Breezhaler. La posologie recommandée est de 50 µg, une fois par jour.

#### **Synthèse des constatations du CCEM :**

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique d'ECR à double insu portant sur le bromure de glycopyrronium, 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.

---

### **Programme commun d'évaluation des médicaments**

### **Observations de groupes de patients**

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

- La MPOC étant traitée de manière progressive, les traitements s'ajoutant les uns aux autres au fil de l'évolution de la maladie, des options supplémentaires sont les bienvenues, car les symptômes s'aggravent.
- Les épisodes d'exacerbation de la maladie ont des conséquences à brève et à longue échéance sur l'état de santé; ils peuvent accélérer l'évolution de la maladie et occasionner la détérioration de la fonction pulmonaire et de la qualité de vie, le retrait social, la dépression et l'anxiété, et accroître le risque d'hospitalisation et de mortalité.

### **Essais cliniques**

L'étude méthodique couvre trois ECR : un essai comparatif avec placebo, à double insu, de 26 semaines (GLOW-1, N = 822), un essai comparatif avec placebo, à double insu, de 52 semaines comportant un groupe traité sans insu par le tiotropium (GLOW-2, N = 1 066) et un essai sans insu de 52 semaines comparant le glycopyrronium et le tiotropium (GLOW-4, N = 163). Les études GLOW-2 et GLOW-4 ne sont pas conçues pour comparer l'efficacité du glycopyrronium et du tiotropium. Les essais cliniques ont recruté des patients de 40 ans ou plus, atteints de MPOC d'intensité modérée ou grave et dont les antécédents en matière de tabagisme correspondent à 10 paquets-années ou plus.

### **Critères d'évaluation**

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères que voici :

- La mortalité et l'hospitalisation toutes causes confondues.
- L'exacerbation de la MPOC entendue comme étant l'aggravation d'au moins deux des signes que sont la dyspnée, le volume de crachat et la purulence du crachat durant deux jours consécutifs ou l'aggravation d'un symptôme majeur et d'un symptôme mineur, tels le mal de gorge, le rhume (congestion ou écoulement nasal), la fièvre sans autre cause possible, la toux et la respiration sifflante accrues, pendant deux jours consécutifs, et un état qui nécessite une corticothérapie ou une antibiothérapie systémique, orale ou parentérale.
- Le VEMS de creux, lequel correspond à la moyenne des VEMS mesurés 23 heures 15 minutes et 23 heures 45 minutes suivant la dernière dose.
- L'indice Transition Dyspnea Index (TDI) qui synthétise l'évaluation de la capacité du patient sous trois aspects (l'incapacité fonctionnelle, l'ampleur de la tâche et l'effort) selon un score allant de -3 à 3; le score global varie donc de -9 à 9. L'écart minimal d'importance clinique consiste en une amélioration d'une unité.
- Le St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) – questionnaire de 50 éléments évaluant la détresse due aux symptômes respiratoires, la mobilité et l'activité physique, et les répercussions psychosociales de la maladie. Les scores vont de 0 à 100, plus le score est élevé, moins la qualité de vie est bonne. L'écart minimal d'importance clinique est de quatre points.
- Les effets indésirables graves, les effets indésirables en général et les abandons pour cause d'effets indésirables.

Le VEMS de creux à la 12<sup>e</sup> semaine est le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans les études GLOW-1 et GLOW-2; les effets indésirables représentent le critère d'évaluation de l'essai GLOW-4.

### Résultats

#### Efficacité

- Dans l'essai GLOW-2, le taux d'exacerbation de la MPOC modérée ou grave est significativement plus bas dans le groupe du glycopyrronium que dans le groupe du placebo (rapport de taux de 0,66; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,50 à 0,89); dans l'essai GLOW-1, l'écart n'est pas statistiquement significatif (rapport de taux de 0,72; IC à 95 % de 0,50 à 1,03). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le glycopyrronium et le tiotropium quant au taux d'exacerbation de la MPOC modérée ou grave dans l'étude GLOW-2 (rapport de taux calculé par le PCEM de 0,82; IC à 95 % de 0,61 à 1,09); mais dans l'essai GLOW-4, selon les calculs du PCEM, le taux est moindre dans le groupe du glycopyrronium que dans le groupe du tiotropium (rapport de taux de 0,72; IC à 95 % de 0,45 à 0,95).
- Le délai d'apparition du premier épisode d'exacerbation de la MPOC modérée ou grave est plus long, dans une proportion statistiquement significative, avec le glycopyrronium qu'avec le placebo dans l'essai GLOW-1 (risque relatif [RR] = 0,69; IC à 95 % : 0,50 à 0,95) et dans l'essai GLOW-2 (RR = 0,66; IC à 95 % : 0,52 à 0,85). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le glycopyrronium et le tiotropium sous cet angle dans l'essai GLOW-2 (RR = 1,09; IC à 95 % : 0,83 à 1,42).
- L'amélioration du VEMS de creux à la 12<sup>e</sup> semaine est statistiquement plus grande avec le glycopyrronium qu'avec le placebo; dans les essais GLOW-1 et GLOW-2, la différence moyenne (DM) est respectivement de 0,108 litre (l) (IC à 95 % : 0,079 à 0,137) et de 0,097 l (IC à 95 % : 0,065 à 0,130). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le glycopyrronium et le tiotropium de ce point de vue dans l'étude GLOW-2 (DM de 0,019 l; IC à 95 % : -0,018 à 0,057).
- Le glycopyrronium produit une amélioration statistiquement significative de l'indice TDI en 26 semaines comparativement au placebo dans les essais GLOW-1 (DM de 1,04; IC à 95 % : 0,58 à 1,50) et GLOW-2 (DM de 0,81; IC à 95 % : 0,30 à 1,32). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le glycopyrronium et le tiotropium de ce point de vue dans l'étude GLOW-2 (DM de -0,13; IC à 95 % : -0,625 à 0,367).
- Quant au questionnaire SGRQ, il illustre que le glycopyrronium amène une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo dans les essais GLOW-1 (DM de -2,81; IC à 95 % : -4,70 à -0,93) et GLOW-2 (DM de -3,32; IC à 95 % : -5,29 à -1,35). Toutefois, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le glycopyrronium et le tiotropium sous cet aspect, que ce soit dans l'essai GLOW-2 (DM de -0,48; IC à 95 % : -2,45 à 1,49) ou dans l'essai GLOW-4 (calcul du PCEM : DM de -3,04; IC à 95 % : -7,29 à 1,21).

#### Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Dans l'essai GLOW-1, la proportion de patients subissant un effet indésirable est plus grande dans le groupe du placebo (65,2 %) que dans le groupe du glycopyrronium (57,6 %). Dans l'essai GLOW-2, cette proportion est sensiblement la même dans les trois groupes, à savoir 76,5 % dans le groupe du placebo, 76,6 % dans le groupe du glycopyrronium et

74,2 % dans le groupe du tiotropium, et il en va de même dans l'essai GLOW-4 pour ce qui est des groupes du glycopyrronium (82,9 %) et du tiotropium (82,5 %).

- Les effets indésirables les plus fréquents dans les groupes du glycopyrronium sont l'exacerbation de la maladie (20 % à 36 %) et la rhinopharyngite (5 % à 31 %).
- Quant aux patients ayant manifesté un effet indésirable grave, il en va ainsi : étude GLOW-1 : 7,5 % du groupe du glycopyrronium et 9,0 % du groupe du placebo; étude GLOW-2 : 12,4 % du groupe du glycopyrronium, 15,0 % du groupe du tiotropium et 16,0 % du groupe du placebo; étude GLOW-4 : 13,0 % du groupe du glycopyrronium et 15,0 % du groupe du tiotropium.
- Les abandons pour cause d'effets indésirables sont légèrement moins nombreux dans le groupe du glycopyrronium que dans le groupe du placebo dans les essais GLOW-1 (5,8 % contre 7,1 %) et GLOW-2 (8,0 % contre 11,6 %), sont comparables dans les groupes du glycopyrronium et du tiotropium dans l'essai GLOW-2 (8,0 % contre 7,5 %) et un peu moins nombreux dans le groupe du glycopyrronium que dans le groupe du tiotropium dans l'essai GLOW-4 (8,9 % contre 12,5 %).

### **Cout et rentabilité**

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant compare le glycopyrronium et le tiotropium dans le traitement d'entretien de la MPOC. Le fabricant a choisi le tiotropium comme comparateur le mieux approprié étant donné que c'est le seul autre anticholinergique à longue action couvert par les régimes d'assurance médicaments publics au Canada. Il suppose que l'efficacité et la tolérabilité de ces deux médicaments sont équivalentes sur la foi des résultats de deux analyses ultérieures des données regroupées des études GLOW-1 et GLOW-2 et de ceux d'une métaanalyse en réseau. Le coût journalier du traitement par le glycopyrronium à la posologie recommandée de 50 µg par jour (1,77 \$) est inférieur à celui du traitement par le tiotropium (2,17 \$).

### **Autres sujets de discussion :**

Le CCEM souligne ce qui suit :

- Il n'y a pas d'ECR conçus pour comparer le glycopyrronium et le tiotropium dans le traitement de la MPOC; cependant, la métaanalyse en réseau présentée par le fabricant indique que ces deux médicaments sont de même efficacité.
- L'écart minimal d'importance clinique en ce qui a trait au VEMS de creux serait de l'ordre de 0,1 l à 0,14 l. La différence entre le glycopyrronium et le placebo à cet égard se situe à la limite inférieure de cette fourchette (0,108 l dans l'essai GLOW-1 et 0,097 l dans l'essai GLOW-2).

### **Membres du CCEM :**

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

Réunion du 17 avril 2013

**Membres absents :**

Aucun

**Conflits d'intérêts :**

Aucun

**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 à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

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.