



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### BROMURE D'ACLIDIINIUM

(Tudorza Genuair — Almirall Canada Ltée)

Indication : maladie pulmonaire obstructive chronique

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande l'inscription du bromure d'acéclidinium aux listes de médicaments pour le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) si les conditions ci-dessous sont satisfaites.

#### Conditions

- Le bromure d'acéclidinium doit être inscrit de la même façon que les autres antagonistes muscariniques à action prolongée (LAMA).
- Le bromure d'acéclidinium ne doit pas être plus coûteux pour les régimes d'assurance médicaments que tout autre LAMA.

#### Motifs de la recommandation :

1. Six essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à double insu ont démontré que le bromure d'acéclidinium produisait par rapport au placebo des améliorations statistiquement significatives du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) minimal, et donné à penser que son efficacité était semblable à celle du tiotropium et du formotérol chez les patients présentant une MPOC modérée ou grave.
2. À la dose recommandée, le coût quotidien du bromure d'acéclidinium (█████ \$) est inférieur à celui du tiotropium (2,17 \$), mais supérieur à celui du bromure de glycopyrronium (1,77 \$).

#### Contexte :

Le bromure d'acéclidinium est un LAMA pour inhalation indiqué pour le traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme chez les patients présentant une MPOC, dont la bronchite chronique et l'emphysème. Le bromure d'acéclidinium est présenté dans un inhalateur de poudre sèche multidose préchargé et la monographie recommande l'inhalation orale d'une dose de 400 µg deux fois par jour.

#### Synthèse des considérations du CCEM

Le CCEM a examiné les renseignements suivants, préparés par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique des ECR sur le bromure d'acéclidinium, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des observations de groupes de patients sur les résultats et les questions qui comptent pour les personnes présentant une MPOC.

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

Le PCEM a invité les groupes de patients à faire des observations. Voici un résumé des observations des groupes qui ont répondu à son invitation.

- La MPOC cause souvent des difficultés respiratoires, une toux, un essoufflement, une fatigue, une faiblesse, une perte de l'appétit et des difficultés à parler. Elle a des répercussions sur l'exécution des tâches courantes, sur les interactions sociales, ainsi que sur les activités professionnelles et de loisir. La maladie est débilitante et s'aggrave progressivement. Les patients présentant une MPOC et les aidants naturels souffrent souvent d'anxiété et de dépression.
- Les traitements actuels produisent un certain soulagement des symptômes, mais des effets secondaires tels que palpitations, sécheresse de la bouche, raucité de la voix, ulcères buccaux et troubles visuels et urinaires en limitent l'utilisation. La prednisone est souvent utilisée pour maîtriser les exacerbations, mais elle peut avoir des effets secondaires dangereux, tels que dérangements d'estomac, œdème généralisé et risque accru d'ostéoporose et de maladies oculaires. En outre, la diminution progressive de l'efficacité de ces médicaments est une source de préoccupation.
- Selon des groupes de patients, on a besoin de traitements qui améliorent la fonction pulmonaire et la respiration.

### **Essais cliniques**

L'examen méthodique du PCEM a porté sur six ECR prospectifs à double insu, soit trois essais contrôlés par placebo (M/34273/34 [N = 828], LAS-MD-33 [N = 561] et LAS-MD-38A [N = 544]) et trois essais contrôlés par substance active (M/34273/23 [N = 30], M/34273/29 [N = 79] et M/34273/39 [N = 414]). Les essais contrôlés par placebo ont duré de 12 à 24 semaines. Ces essais comportaient un groupe recevant 200 µg de bromure d'acélinium deux fois par jour, mais comme cette dose n'est pas approuvée, l'examen du PCEM ne présente pas les résultats obtenus avec elle. Deux des essais contrôlés par substance active (M/34273/23 et M/34273/29) étaient des essais croisés de phase II comportant une période de traitement de respectivement 15 et sept jours, tandis que l'essai M/34273/39 était un essai en groupes parallèles de phase III d'une durée de six semaines. Tous les essais ont été menés auprès de patients d'au moins 40 ans qui présentaient une MPOC modérée ou grave et qui avaient des antécédents de tabagisme d'au moins dix paquets-années.

### **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 :

- Exacerbations de la MPOC, soit aggravation des symptômes de MPOC durant au moins deux jours de suite. La gravité des symptômes était définie comme suit :
  - symptômes légers : aggravation des symptômes de MPOC durant au moins deux jours de suite qui est gérée par le patient lui-même par une augmentation de la dose de son médicament habituel contre la MPOC (bronchodilatateur à courte durée d'action ou corticostéroïde en inhalation)
  - symptômes modérés : aggravation des symptômes de MPOC durant au moins deux jours de suite qui ne mène pas à l'hospitalisation, mais qui est traitée par des antibiotiques et/ou corticostéroïdes systémiques ou par une augmentation de la dose des corticostéroïdes systémiques

- symptômes graves : aggravation des symptômes de MPOC durant au moins deux jours de suite qui mène à l'hospitalisation (une nuit à l'hôpital ou au service des urgences).
- VEMS minimal après 12 et 24 semaines d'après la moyenne de deux mesures effectuées immédiatement avant la prise matinale du médicament à l'étude.
- Surface sous la courbe (SSC) normalisée du VEMS évaluée pendant 12 heures ( $SSC_{0-12/12\text{ h}}$ ) ou 24 heures ( $SSC_{0-24/24\text{ h}}$ ) le dernier jour de l'étude.
- 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 à 3, puis on additionne les trois scores, ce qui donne un score total de -9 à 9.
- Questionnaire respiratoire St. George (QRSG), questionnaire de 50 items qui mesure la détresse que causent les symptômes respiratoires, la mobilité, l'activité physique et les répercussions psychosociales de la maladie.
- Effets indésirables graves, ensemble des effets indésirables et retrait des essais en raison des effets indésirables.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité des trois essais contrôlés par placebo était le changement par rapport au départ du VEMS minimal après 12 semaines (essais LAS-MD-33, LAS-MD-38A et M/34273/34 de la demande d'homologation adressée à Santé Canada et à la Food and Drug Administration des États-Unis) et 24 semaines (essai M/34273/34 de la demande d'homologation adressée à l'Agence européenne des médicaments). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité des trois essais contrôlés par substance active était la  $SSC_{0-12/12\text{ h}}$  normalisée du VEMS (essais M/34273/23 et M/34273/29) ou la  $SSC_{0-24/24\text{ h}}$  normalisée du VEMS (essai M/34273/39) à la fin de l'étude.

### **Efficacité potentielle**

- Le bromure d'aclidinium a été supérieur au placebo pour ce qui est de l'amélioration du VEMS minimal après six, 12 et 24 semaines. Les différences entre les moyennes des moindres carrés (DMMC; IC de 95 %) pour le bromure d'aclidinium et le placebo ont été les suivantes :
  - six semaines : 0,141 L (0,083 à 0,199) au cours de l'essai M/34273/39
  - 12 semaines : 0,105 L (0,065 à 0,144) au cours de l'essai M/34273/34, 0,124 L (0,08 à 0,16) au cours de l'essai LAS-MD-33 et 0,072 L (0,03 à 0,12) au cours de l'essai LAS-MD-38A
  - 24 semaines : 0,128 L (0,085 à 0,170) au cours de l'essai M/34273/34.
- Il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives pour ce qui est du VEMS minimal entre le bromure d'aclidinium et le tiotropium au cours des essais M/34273/39 (DMMC : 0,038 L [IC de 95 % : -0,010 à 0,087]) et M/34273/23 (DMMC : 0,036 L [IC de 95 % : -0,027 à 0,099]) ni entre le bromure d'aclidinium et le formotérol (DMMC : 0,007 L [IC de 95 % : -0,036 à 0,050]) au cours de l'essai M/34273/29.
- Le bromure d'aclidinium a été supérieur au placebo pour ce qui est de la  $SSC_{0-12}$  normalisée du VEMS le 1<sup>er</sup> jour (DMMC : 0,149 L [IC de 95 % : 0,105 à 0,192]), de la  $SSC_{0-24}$  normalisée du VEMS à la 6<sup>e</sup> semaine (DMMC : 0,150 L [IC de 95 % : 0,094 à 0,205]) et de la  $SSC_{12-24}$  normalisée du VEMS à la 6<sup>e</sup> semaine (DMMC : 0,160 L [IC de 95 % : 0,103 à 0,217]) au cours de l'essai M/34273/39.
- Il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives entre le bromure d'aclidinium et le tiotropium au cours de l'essai M/34273/39 pour ce qui est du changement de la  $SSC_{0-12}$ , de la  $SSC_{0-24}$  et de la  $SSC_{12-24}$  du VEMS.

- Le bromure d'aclidinium a été supérieur au placebo pour ce qui est de l'amélioration du score du QRSg après quatre, 12 et 24 semaines au cours des essais M/34273/34 et LAS-MD-33, mais pas au cours de l'essai LAS-MD-38A. Les DMMC (IC de 95 %) pour le bromure d'aclidinium par rapport au placebo ont été comme suit :
  - quatre semaines : -2,59 (-4,30 à -0,89) au cours de l'essai M/34273/34, -3,6 (-5,4 à -1,8) au cours de l'essai LAS-MD-33 et -0,6 (-2,7 à 1,5) au cours de l'essai LAS-MD-38A
  - 12 semaines : -4,10 (-6,06 à -2,13) au cours de l'essai M/34273/34, -2,5 (-4,7 à -0,4) au cours de l'essai LAS-MD-33 et -1,1 (-3,8 à 1,6) au cours de l'essai LAS-MD-38A
  - 24 semaines : -4,63 (-6,84 à -2,42) au cours de l'essai M/34273/34.
- Le bromure d'aclidinium a été supérieur au placebo pour ce qui est de l'amélioration du score focal de l'IDT après quatre, 12 et 24 semaines. Les DMMC (IC de 95 %) pour le bromure d'aclidinium par rapport au placebo ont été comme suit :
  - quatre semaines : 0,92 (0,44 à 1,39) au cours de l'essai M/34273/34 et 0,9 (0,2 à 1,5) au cours de l'essai LAS-MD-33
  - 12 semaines : 0,88 (0,35 à 1,41) au cours de l'essai M/34273/34, 1,0 (0,4 à 1,6) au cours de l'essai LAS-MD-33 et 1,0 (0,3 à 1,7) au cours de l'essai LAS-MD-38A
  - 24 semaines : 1,00 (0,43 à 1,57) au cours de l'essai M/34273/34.
- Les rapports des risques instantanés (RRI) pour le délai de survenue de la première exacerbation de la MPOC de toute gravité pour le bromure d'aclidinium par rapport au placebo ont été de 0,64 (IC de 95 % : 0,42 à 0,97) au cours de l'essai M/34273/34, 0,7 (IC de 95 % : 0,3 à 1,4) au cours de l'essai LAS-MD-33 et 0,8 (IC de 95 % : 0,4 à 1,6) au cours de l'essai LAS-MD-38A.

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

- La proportion des patients chez qui il y a eu au moins un effet indésirable a été comme suit :
  - M/34273/34 : bromure d'aclidinium : 53,5 %; placebo : 57,1 %
  - LAS-MD-33 : bromure d'aclidinium : 44,7 %; placebo : 52,2 %.
  - LAS-MD-38A : bromure d'aclidinium : 50,8 %; placebo 49,5 %
  - M/34273/23 : bromure d'aclidinium : 24,1 %; tiotropium : 10,7 %; placebo : 26,7 %
  - M/34273/29 : bromure d'aclidinium : 18,9 %; formotérol : 14,9 %; placebo : 21,1 %
  - M/34273/39 : bromure d'aclidinium : 27,5 %; tiotropium : 29,7 %; placebo : 25,9 %
- La proportion des patients chez qui il y a eu au moins un effet indésirable grave a été comme suit :
  - M/34273/34 : bromure d'aclidinium : 5,6 %; placebo : 5,5 %
  - LAS-MD-33 : bromure d'aclidinium : 3,2 %; placebo : 2,2 %
  - LAS-MD-38A : bromure d'aclidinium : 4,5 %; placebo : 6,6 %
  - M/34273/23 : bromure d'aclidinium : 0 %; tiotropium : 0 %; placebo : 3,3 %
  - M/34273/29 : bromure d'aclidinium : 1,4 %; formotérol : 0 %; placebo : 2,6 %
  - M/34273/39 : bromure d'aclidinium : 1,8 %; tiotropium : 2,5 %; placebo : 0 %
- La fréquence des retraits en raison des effets indésirables a été comme suit :
  - M/34273/34 : bromure d'aclidinium : 3,0 %; placebo : 4,0 %
  - LAS-MD-33 : bromure d'aclidinium : 4,2 %; placebo : 7,5 %
  - LAS-MD-38A : bromure d'aclidinium : 7,3 %; placebo : 4,4 %
  - M/34273/23 : bromure d'aclidinium : 0 %; tiotropium : 0 %; placebo : 10,0 %
  - M/34273/29 : bromure d'aclidinium : 2,7 %; tiotropium : 1,4 %; placebo : 4,0 %
  - M/34273/39 : bromure d'aclidinium : 1,8 %; tiotropium : 1,3 %; placebo : 2,5 %

### **Cout et rentabilité**

Le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts comparant le bromure d'acéclidinium au tiotropium et au bromure de glycopyrronium. Après avoir effectué une comparaison indirecte entre les traitements, le fabricant a supposé que le bromure d'acéclidinium, le tiotropium et le bromure de glycopyrronium étaient semblables des points de vue de l'efficacité et des effets néfastes. Le fabricant a supposé que les coûts indirects étaient les mêmes pour les trois médicaments, sauf pour le coût de la pharmacothérapie secondaire. Les nouveaux calculs du coût des traitements effectués par le PCEM, qui supposent qu'il n'y a pas de différence pour ce qui est de la pharmacothérapie secondaire, indiquent que par rapport au tiotropium, le bromure d'acéclidinium est associé à des économies annuelles de [REDACTED] \$ par patient, mais que le bromure d'acéclidinium coûte chaque année [REDACTED] \$ de plus par patient que le bromure de glycopyrronium. Le prix présenté du bromure d'acéclidinium est de [REDACTED] \$ par inhalateur, soit [REDACTED] \$ par jour à la dose recommandée (400 µg deux fois par jour). Le coût quotidien du tiotropium est de 2,17 \$ (18 µg une fois par jour) et celui du bromure de glycopyrronium, de 1,77 \$ (50 µg une fois par jour).

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

Le CCEM a fait les observations ci-dessous.

- Le bromure d'acéclidinium exige deux prises par jour, mais le tiotropium et le bromure de glycopyrronium exigent une prise par jour.
- Les patients ayant participé aux ECR retenus ont semblé préférer le dispositif Genuair aux dispositifs HandiHaler ou Aerolizer. Ce résultat doit toutefois être interprété avec prudence, car la satisfaction des patients dans le contexte d'un ECR peut ne pas refléter la satisfaction observée en pratique clinique courante.
- Au cours de l'essai LAS-MD-38A, il y avait une différence au départ entre les patients randomisés pour recevoir le bromure d'acéclidinium et ceux du groupe placebo pour ce qui est de la gravité de la MPOC. L'effet moindre du traitement au cours de cet essai pourrait être attribuable à cet échec de la randomisation.
- Les essais retenus n'étaient pas d'une durée suffisante pour permettre une évaluation exacte de l'effet de la saisonnalité sur l'efficacité du bromure d'acéclidinium, facteur important pour la prise en charge de la MPOC au Canada.
- Plusieurs caractéristiques des patients influent sur la généralisabilité des résultats des essais retenus aux patients canadiens présentant une MPOC; par exemple, par rapport aux patients typiques recevant un traitement contre la MPOC au Canada, ceux ayant participé aux essais retenus étaient plus jeunes et davantage d'entre eux fumaient. De plus, les médicaments contre la MPOC que prenaient les sujets avant le début des essais n'étaient pas ceux qui sont en général prescrits au Canada (soit utilisation relativement restreinte des agonistes bêta 2 à action prolongée, seuls ou en association à un corticostéroïde en inhalation).

### **Lacunes de la recherche :**

Le CCEM a souligné l'insuffisance des données probantes.

- Aucun des ECR retenus n'avait le plan ni la puissance statistique voulus pour faire ressortir des différences entre les traitements pour ce qui est des exacerbations de la MPOC.
- La MPOC est un trouble chronique et tous les essais retenus étaient de courte durée.



### 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>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 19 mars 2014

#### Absences :

Aucune

#### Conflits d'intérêts :

Un membre du CCEM n'a pas pris part au vote.

#### 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 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 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 il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation 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.