



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

INDACATÉROL ET GLYCOPYRRONIUM

(Ultibro Breezhaler — Novartis Pharma Canada inc.)

Indication : le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'ajouter l'association de maléate d'indacatérol et de bromure de glycopyrronium (IND-GLY), à raison d'une prise par jour, dans le traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) pourvu que les critères cliniques ci-dessous soient respectés :

Critères cliniques :

- MPOC d'intensité modérée ou grave sur la foi de la spirométrie.
- Réponse insuffisante à un bronchodilatateur à longue durée d'action (agoniste bêta-2 à longue durée d'action [ABLA] ou anticholinergique à longue durée d'action [ACLA]).

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) démontrent que l'association IND-GLY est tout aussi efficace que le couple formé de formotérol et de tiotropium (FOR + TIO) (QUANTIFY; N = 934) et que l'association de propionate de fluticasone et de salmétérol (FLU-SAL) (ILLUMINATE; N = 523), voire statistiquement supérieure, s'agissant d'améliorer le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et la qualité de vie, et de diminuer la dyspnée de patients atteints de MPOC modérée ou grave.
2. Au prix de 2,68 \$ par jour indiqué par le fabricant, l'association IND-GLY est moins coûteuse que les comparateurs que voici : l'indacatérol et le glycopyrronium utilisés séparément (3,32 \$ par jour), le couple FOR + TIO (3,66 \$ par jour), l'association FLU-SAL (3,25 \$ à 4,61 \$ par jour), toutes les associations ABLA-ACLA sur le marché (gamme de 3,26 \$ à 4,04 \$ par jour) et toutes les associations d'un corticostéroïde (CS) et d'un ABLA en inhalation (gamme de 2,76 \$ à 4,61 \$).

À souligner :

Le Comité note que les régimes d'assurance médicaments adhérant au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) ne couvrent pas forcément les mêmes ABLA et ACLA.

Contexte :

Ultibro Breezhaler (IND-GLY), association médicamenteuse contenant un ABLA et un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA), est indiqué, à raison d'une prise par jour, dans le traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme de l'obstruction des voies

Programme commun d'évaluation des médicaments

respiratoires chez les patients atteints de MPOC, y compris la bronchite chronique et l'emphysème. Il se présente en gélules de poudre pour inhalation renfermant 100 µg d'IND et 50 µg de GLY. La posologie recommandée est l'inhalation une fois par jour par la voie orale du contenu d'une gélule à 110-50 µg à l'aide de l'inhalateur Breezhaler.

Résumé des considérations du CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : un examen méthodique d'ECR portant sur l'association IND-GLY, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

Observations de patients

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

- Les personnes atteintes de MPOC éprouvent des difficultés à respirer et sont aux prises avec des symptômes tels la toux, l'essoufflement, la fatigue, la faiblesse, l'absence d'appétit et des difficultés à parler. La maladie peut entraver l'exécution des activités et des tâches courantes ainsi que les interactions sociales, les activités professionnelles et les activités de loisir. La MPOC est une maladie invalidante qui s'aggrave avec le temps. Elle peut entraîner de l'anxiété et la dépression chez le patient ou ses aidants.
- Les traitements offerts actuellement atténuent des symptômes, mais occasionnent des effets indésirables qui en limitent l'utilisation, notamment des palpitations, la sècheresse buccale, l'enrouement, l'ulcère buccal, des troubles visuels ou urinaires. C'est la prednisone qui est prescrite habituellement pour maîtriser les poussées, et ce médicament peut causer des effets indésirables dangereux, dont des maux d'estomac et l'enflure généralisée, et accroître le risque d'ostéoporose et de maladie ophtalmique. La perte d'efficacité de ces médicaments au fil du temps est également une source de préoccupation.
- De nouveaux traitements sont nécessaires, des traitements qui amélioreraient la fonction pulmonaire et la respiration, plus particulièrement des traitements d'action rapide pour les patients qui occupent un emploi.

Essais cliniques

Huit ECR à double insu (QUANTIFY, SHINE, SPARK, ILLUMINATE, ENLIGHTEN, BEACON, BLAZE et BRIGHT) et un ECR ouvert (ARISE) satisfont les critères d'inclusion déterminés pour les besoins de l'examen méthodique du PCEM. La posologie de chacun des traitements de référence de ces études va comme suit : IND-GLY, 110-50 µg une fois par jour, IND seul, 150 µg une fois par jour, GLY, 50 µg une fois par jour, FOR, 12 µg deux fois par jour, TIO, 18 µg une fois par jour, et FLU-SAL, 500-50 µg deux fois par jour.

- QUANTIFY (N = 934) compare IND-GLY et le couple FOR + TIO.
- SHINE (N = 2 135) compare IND-GLY et IND seul, GLY seul et TIO de manière ouverte.
- SPARK (N = 2 224) compare IND-GLY et GLY seul et TIO de manière ouverte.
- ILLUMINATE (N = 523) compare IND-GLY et FLU-SAL.
- ENLIGHTEN (N = 339) compare IND-GLY et le placebo.
- BEACON (N = 193) compare IND-GLY et IND et GLY administrés séparément.
- BLAZE (N = 247) et BRIGHT (N = 85), études en chassé-croisé, comparent IND-GLY, TIO et le placebo.

- ARISE (N = 160) compare IND-GLY et TIO.

Dans toutes les études, les participants sont atteints de MPOC modérée ou grave, sauf dans l'étude SPARK où les participants sont atteints de MPOC grave ou très grave.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a retenu les critères que voici :

- La poussée de la maladie qui s'entend de l'épisode caractérisé par l'aggravation de deux symptômes majeurs ou plus persistant durant deux jours consécutifs à tout le moins, à savoir la dyspnée, le volume de crachat accru ou la purulence du crachat, ou de l'épisode marqué par l'aggravation d'un symptôme majeur en parallèle à l'intensification d'un symptôme mineur qui se manifeste durant deux jours consécutifs à tout le moins, soit la pharyngite, le rhume (écoulement ou congestion nasale), la fièvre en l'absence d'autre cause, la toux ou la respiration sifflante accrue; la poussée nécessite le recours à la corticothérapie ou à l'antibiothérapie ou conduit à une visite aux urgences ou à l'hospitalisation. Si le traitement consiste en une corticothérapie ou antibiothérapie systémique, la poussée est considérée comme étant d'intensité modérée, alors que si l'hospitalisation est nécessaire, la poussée est considérée comme étant grave.
- Le questionnaire St-George (SGRQ) — questionnaire de 40 items évaluant la détresse respiratoire (symptômes), la mobilité, l'activité physique et les répercussions psychosociales de la maladie. La variation de quatre points du score constitue l'écart minimal d'importance clinique.
- L'indice de dyspnée initiale — notation de l'incapacité fonctionnelle, de l'ampleur de la tâche et de l'ampleur de l'effort selon une échelle allant de 0 (incapacité grave) à 4 (pas d'incapacité); la somme des notes produit le score principal, qui va de 0 à 12. Plus le score est bas, plus la dyspnée est importante.
- L'indice transitionnel de dyspnée — notation de l'incapacité fonctionnelle, de l'ampleur de la tâche et de l'ampleur de l'effort selon une échelle allant de -3 (détérioration majeure) à 3 (amélioration majeure); la somme des notes produit le score principal, qui va de -9 à 9. Le score négatif indique l'aggravation de la dyspnée.
- Le VEMS minimal — évalué par la moyenne de deux mesures du VEMS précédant une dose. La variation de 0,1 l est l'écart minimal d'importance clinique.
- La surface sous la courbe (SSC) du VEMS de 0 h à 12 h, soit la mesure de la surface sous la courbe du VEMS dans la période de 0 h à 12 h après une dose.
- Les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effets indésirables.

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité choisis par les études vont comme suit : le questionnaire SGRQ-C dans l'étude QUANTIFY, le taux de poussées modérées ou graves dans l'étude SPARK, la SSC du VEMS 0 h à 12 h dans l'étude ILLUMINATE, le VEMS minimal dans les études SHINE et BEACON, l'innocuité et la tolérabilité dans les études ARISE et ENLIGHTEN, la dyspnée évaluée par le patient dans l'étude BRIGHT et la tolérance à l'effort dans l'étude BLAZE.

Efficacité

Essai clinique comparatif avec ABLA-AML (QUANTIFY)

- L'association IND-GLY produit une amélioration statistiquement significative du VEMS comparativement au couple FOR + TIO; la différence moyenne selon la méthode des moindres carrés (DM MC) est de 0,07 l (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,04 à 0,10; $P < 0,001$).
- L'association IND-GLY se révèle non inférieure au couple FOR + TIO quant à la variation du score du questionnaire SGRQ-C. Les DM MC entre les groupes de -0,69 (IC à 95 % de -2,31 à 0,92) dans l'ensemble des analyses et de -0,77 (IC à 95 % de -2,48 à 0,93) dans les analyses prévues au protocole satisfont le critère de non-infériorité étant donné que la limite supérieure de l'IC est en deçà de la marge de non-infériorité de 4 points déterminée au préalable.
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre IND-GLY (13 %) et FOR + TIO (15 %) quant à la proportion de patients qui traversent une poussée modérée ou grave.
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre IND-GLY et FOR + TIO du point de vue du score de dyspnée après 26 semaines.

Essai clinique comparatif avec CS-ABLA en inhalation (ILLUMINATE)

- L'association IND-GLY est statistiquement supérieure à l'association FLU-SAL sous l'angle de la SSC du VEMS (0 h à 12 h); la DM MC est de 0,14 l (IC à 95 % de 0,10 à 0,18; $P < 0,001$).
- Les scores de dyspnée illustrent que l'association IND-GLY amène une amélioration statistiquement plus grande que l'association FLU-SAL (DM MC de 0,76 [IC à 95 % de 0,26 à 1,26]; $P = 0,003$).
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre IND-GLY et FLU-SAL des points de vue du score total ou du score des symptômes du questionnaire SGRQ-C.

Essai clinique contre placebo (ENLIGHTEN)

- Comparativement au placebo, l'association IND-GLY produit une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique du VEMS minimal (DM MC de 0,19 l [IC à 95 % de 0,13 à 0,25]; $P < 0,001$).
- L'association IND-GLY atténue plus les symptômes, selon le score des symptômes, que le placebo (DM MC de -0,57 [IC à 95 % de -1,01 à -0,13]; $P = 0,011$).

Essais cliniques comparatifs avec AMLA et placebo (BLAZE et BRIGHT)

- En six semaines dans l'étude BLAZE, l'association IND-GLY amène une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la SSC du VEMS (5 min à 4 h) par rapport au placebo (DM MC de 0,33 l [IC à 95 % de 0,31 à 0,36]; $P < 0,001$) et par rapport au TIO (0,11 l [IC à 95 % de 0,08 à 0,13]; $P < 0,001$). En trois semaines dans l'étude BRIGHT, l'association IND-GLY produit une amélioration statistiquement significative du VEMS minimal comparativement au placebo (DM MC de 0,20 l [IC à 95 % de 0,15 à 0,26]; $P < 0,001$) et comparativement au TIO (DM MC de 0,10 l [IC à 95 % de 0,05 à 0,15]; $P < 0,001$).
- Dans l'étude BLAZE, on note une amélioration statistiquement significative de l'indice transitionnel de dyspnée dans le groupe de IND-GLY par rapport au groupe du placebo (DM MC de 1,37 [IC à 95 % de 0,95 à 1,79]; $P < 0,001$) et au groupe du TIO (DM MC de 0,49 [IC à 95 % de 0,07 à 0,91]; $P = 0,021$). Dans l'étude BRIGHT, il n'y a pas de différence

statistiquement significative entre IND-GLY et le placebo ou le TIO quant à la variation de l'indice transitionnel de dyspnée.

- Dans l'étude BRIGHT, on note une augmentation statistiquement significative de la tolérance à l'effort (endurance) dans le groupe IND-GLY par rapport au groupe du placebo (DM MC de 59,5 secondes [IC à 95 % de 17,7 à 101,3]; $P = 0,006$). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre IND-GLY et TIO sur ce plan.
- Dans l'étude BLAZE, l'association IND-GLY produit une amélioration statistiquement significative des scores de symptômes comparativement au placebo (DM MC de $-0,72$ [IC à 95 % de $-0,94$ à $-0,49$]; $P < 0,001$), mais il n'y a pas de différence statistiquement significative entre IND-GLY et TIO sous cet angle.

Essais cliniques comparant l'association, ses éléments, un AMLA et le placebo (SHINE, SPARK)

- Dans l'étude SHINE, l'association IND-GLY se révèle supérieure à IND, au GLY, au TIO et au placebo sur le plan du VEMS minimal. Dans l'étude SPARK, l'association IND-GLY produit aussi une amélioration statistiquement significative du VEMS minimal comparativement au TIO et au GLY ($P < 0,001$ dans tous les cas). Les DM MC vont comme suit :
 - IND-GLY comparativement au TIO : $0,07$ l (IC à 95 % de $0,06$ à $0,09$) dans l'étude SPARK et $0,08$ l (IC à 95 % de $0,05$ à $0,10$) dans l'étude SHINE.
 - IND-GLY comparativement au GLY : $0,09$ l (IC à 95 % de $0,06$ à $0,11$) dans l'étude SHINE et $0,08$ l (IC à 95 % de $0,07$ à $0,10$) dans l'étude SPARK.
 - IND-GLY comparativement à IND : $0,07$ l (IC à 95 % de $0,05$ à $0,10$) dans l'étude SHINE.
 - IND-GLY comparativement au placebo : $0,21$ l (IC à 95 % de $0,17$ à $0,24$) dans l'étude SHINE.
- Du point de vue du score total au questionnaire SGRQ-C, l'association IND-GLY amène une amélioration statistiquement significative par rapport au TIO dans l'étude SHINE (DM MC de $-2,13$ [IC à 95 % de $-3,72$ à $-0,54$]; $P = 0,009$) et dans l'étude SPARK (DM MC de $-2,69$ [IC à 95 % de $-4,17$ à $-1,21$]; $P < 0,001$).
- Comparativement au placebo, l'association IND-GLY réduit le délai de poussée modérée ou grave dans l'étude SHINE (rapport des risques instantanés de $0,56$ [IC à 95 % de $0,40$ à $0,78$]; $P < 0,001$).
- Dans l'étude SPARK, l'association IND-GLY se démarque du TIO par une amélioration statistiquement significative des scores de symptômes (DM MC de $-0,44$ [IC à 95 % de $-0,62$ à $-0,26$]; $P < 0,001$) et il en va de même dans l'étude SHINE ($-0,24$ [IC à 95 % de $-0,46$ à $-0,01$]; $P = 0,043$).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion de patients qui subissent un incident indésirable ou plus va comme suit :
 - QUANTIFY : IND-GLY (■ %) et TIO (■ %).
 - SHINE : IND-GLY (55 %), IND (61 %), GLY (61 %), TIO (57 %) et placebo (58 %).
 - SPARK : IND-GLY (93 %), GLY (94 %) et TIO (93 %).
 - ILLUMINATE : IND-GLY (55 %) et FLU-SAL (60 %).
 - ENLIGHTEN : IND-GLY (58 %) et placebo (57 %).
 - BEACON : IND-GLY (26 %) et IND et GLY administrés séparément (25 %).
- La proportion de patients qui subissent un incident indésirable grave ou plus va comme suit :
 - QUANTIFY : IND-GLY (■ %) et TIO (■ %).

- SHINE : IND-GLY (5 %), IND (6 %), GLY (6 %), TIO (4 %) et placebo (6 %).
- SPARK : IND-GLY (23 %), GLY (24 %) et TIO (22 %).
- ILLUMINATE : IND-GLY (5 %) et FLU-SAL (5 %).
- ENLIGHTEN : IND-GLY (16 %) et placebo (11 %).
- BEACON : IND-GLY (4 %) et IND et GLY administrés séparément (6 %).
- La proportion de patients qui se retirent de l'essai en raison d'un effet indésirable va comme suit :
 - QUANTIFY : IND-GLY (■ %) et TIO (■ %).
 - SHINE : IND-GLY (1 %), IND (5 %), GLY (3 %), TIO (2 %) et placebo (4 %).
 - SPARK : IND-GLY (11 %), GLY (12 %) et TIO (9 %).
 - ILLUMINATE : IND-GLY (9 %) et FLU-SAL (10 %).
 - ENLIGHTEN : IND-GLY (6 %) et placebo (6 %).
 - BEACON : IND-GLY (1 %) et IND et GLY administrés séparément (1 %).

Cout et rentabilité

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant compare l'association IND-GLY à FOR et TIO et à IND et GLY administrés séparément à une dose individualisée, et à l'association FLU-SAL chez des adultes atteints de MPOC qui demeurent symptomatiques en dépit du traitement par un ABLA ou un ACLA. Le fabricant, s'inspirant d'essais cliniques comparatifs directs, suppose que les interventions sont d'efficacité et d'innocuité semblables.

Au prix de 2,68 \$ la gélule de poudre pour inhalation contenant 110-50 µg indiqué par le fabricant (traitement annuel au coût de 1 113 \$ incluant la marge bénéficiaire et les honoraires de pharmacien), l'association IND-GLY est moins coûteuse que toutes les associations d'un ABLA et d'un ACLA en inhalation sur le marché (1 392 \$ à 1 701 \$ par patient par an). Si le médicament était inscrit sur les listes de médicaments assurés et s'il était vrai qu'il est de même efficacité et innocuité que les comparateurs, il produirait des économies annuelles allant de 280 \$ à 588 \$ par patient comparativement aux associations médicamenteuses regroupant un ABLA et un ACLA offertes à l'heure actuelle. De plus, l'association IND-GLY est également moins coûteuse (économie de 33 \$ à 766 \$ par patient par an) que les associations médicamenteuses CS-ABLA en inhalation sur le marché. Par contre, elle est plus coûteuse que l'ABLA ou l'ACLA en monothérapie (de 203 \$ à 472 \$ de plus par patient par an); le fabricant n'a pas évalué le rapport cout-efficacité de l'association IND-GLY par comparaison avec la monothérapie.

Autres sujets de discussion :

- QUANTIFY est la seule étude comparant l'association IND-GLY à une autre association ABLA-AMLA (FOR + TIO).
- Le formotérol s'administre à raison de deux prises par jour; par conséquent, la prise unique quotidienne de l'association IND-GLY est à l'avantage de ce médicament.

Lacunes de la recherche :

- Les études retenues ne sont pas conçues et n'ont pas la puissance suffisante pour évaluer les différences entre les interventions des points de vue de la mortalité et de la morbidité.
- La MPOC est une maladie chronique, et les ECR examinés sont des études de courte durée.
- Les études retenues n'examinent pas l'utilisation de l'association IND-GLY dans le cadre d'une trithérapie composée d'un corticostéroïde en inhalation.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 19 novembre 2014

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Un membre s'est abstenu de voter en raison d'un conflit d'intérêts.

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 a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information 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.