



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### BROMURE D'UMÉCLIDIINIUM ET TRIFÉNATATE DE VILANTÉROL (Anoro Ellipta — GlaxoSmithKline inc.)

**Indication : la maladie pulmonaire obstructive chronique**

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'ajouter l'association de bromure d'uméclidinium et de trifénatate de vilantérol (UM-VI) aux listes de médicaments couverts dans le traitement bronchodilatateur d'entretien prolongé, à raison d'une prise quotidienne, de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), dont la bronchite chronique et l'emphysème, pourvu que les critères cliniques ci-dessous soient satisfaits :

#### 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. Des essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) démontrent que l'association UM-VI procure une amélioration statistiquement significative du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) de creux comparativement au placebo (études 373 [N = 1 536] et 418 [N = 308]) et au tiotropium (TIO) (études 360 [N = 846] et 115 [N = 905]).
2. Au prix indiqué par le fabricant (■■■■ \$ les 30 doses; ■■■■ \$ la dose), UM-VI coûte moins cher que l'association de maléate d'indacatérol et de bromure de glycopyrronium (87,24 \$ les 30 doses; 2,91 \$ la dose), l'autre association médicamenteuse réunissant un ABLA et un ACLA offerte au Canada.

#### Contexte :

UM-VI, association médicamenteuse réunissant un antagoniste muscarinique à longue durée d'action et un agoniste bêta-2 à longue durée d'action (AMLA-ABLA), est indiqué, 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 MPOC, y compris la bronchite chronique et l'emphysème. Le médicament n'est pas indiqué dans le soulagement de la détérioration aiguë de la MPOC ni dans le traitement de l'asthme. Il se présente en poudre sèche pour inhalation par la voie orale contenant 62,5 µg d'uméclidinium et 25 µg de vilantérol par bouffée inhalée à l'aide du dispositif Ellipta. La posologie recommandée d'UM-VI est de 62,5-25 µg une fois par jour.

## Programme commun d'évaluation des médicaments

### Résumé des considérations du CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique d'ECR portant sur UM-VI, 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 trois 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, la fatigue, le manque d'énergie, la respiration sifflante, ainsi qu'avec des poussées. Leur qualité de vie est moins qu'optimale, en raison du déclin progressif de leur capacité de respirer, de parler, de dormir, de travailler et de s'adonner à des activités sociales.
- Les poussées sont une source d'inquiétude pour les patients, car elles ont des répercussions sur leur état de santé à brève et à longue échéance.
- Outre les problèmes médicaux, les patients ont à composer avec l'isolement et la stigmatisation sociale, la perte d'autonomie et les relations tendues avec les proches; leur bien-être affectif en est perturbé et la dépression les guette.
- Les aidants subissent eux aussi des répercussions de la maladie, car ils ont moins de temps et d'énergie pour veiller à leur propre santé; il s'ensuit fatigue, sentiment d'isolement, anxiété et dépression.
- Restent à venir des traitements qui amélioreraient la fonction pulmonaire et la qualité de vie tout en réduisant les poussées, la fatigue et les hospitalisations, en particulier des traitements commodes qui freineraient l'évolution de la maladie et augmenteraient la survie au long cours.

### Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM couvre six ECR multicentriques de phase 3 et à double insu comparant UM-VI à raison de 62,5-25 µg une fois par jour à l'un de ses éléments, UM 62,5 µg et VI 25 µg, ou au deux et au placebo et à TIO à la dose de 18 µg en une prise par jour. Les participants sont des adultes de 40 ans ou plus atteints de MPOC modérée ou grave. Le cas échéant, le TIO est administré à l'aide du dispositif HandiHaler, alors que les autres médicaments et le placebo sont administrés à l'aide du dispositif Ellipta.

- DB2113373 (étude 373, N = 1 536) compare UM-VI, UM, VI et le placebo pendant 24 semaines.
- DB2113360 (étude 360, N = 846), DB2113374 (étude 374, N = 872) et ZEP117115 (étude 115, N = 905) comparent UM-VI au TIO durant 24 semaines.
- DB2114417 (étude 417, N = 349) et DB2114418 (étude 418, N = 308) comparent UM-VI, UM, VI et le placebo pendant deux périodes de 12 semaines séparées par une période d'élimination de 14 jours.

### 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'aggravation aiguë des symptômes nécessitant le recours à un autre traitement que celui à l'étude ou qu'à un médicament de secours

(salbutamol). Il peut s'agir d'antibiotiques, de corticostéroïdes systémiques, d'un traitement d'urgence ou de l'hospitalisation. Le patient qui subit une poussée est exclu de l'étude.

- Le VEMS minimal évalué par la moyenne de deux mesures du VEMS précédant une dose, plus précisément 23 heures et 24 heures après la dose.
- Le St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) — questionnaire de 50 items évaluant les répercussions de la maladie respiratoire et de son traitement sur la qualité de vie liée à la santé. Le questionnaire, précisément conçu pour évaluer les effets de l'obstruction chronique des voies respiratoires, porte sur trois dimensions : les symptômes (8 items destinés à mesurer la détresse respiratoire), le degré d'activité (16 items mesurant l'impact de la maladie sur la mobilité et l'activité physique) et les répercussions psychosociales de la maladie (26 items). Le score total va de 0 à 100; plus le score est bas, meilleur est l'état de santé. La variation de 4,0 points du score total est considérée comme l'écart minimal d'importance clinique.
- Le questionnaire EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D) — questionnaire générique normalisé rempli par le patient qui y décrit et valorise son état de santé. Il peut être utilisé pour toutes les maladies et les états de santé. L'échelle va de -1 (état le pire) à 1 (état le mieux); l'écart minimal d'importance clinique varie de 0,03 à 0,08.
- L'indice transitionnel de dyspnée — instrument utilisé par un intervieweur pour mesurer l'évolution de l'essoufflement du patient par rapport au moment de référence. Il comprend trois catégories : l'incapacité fonctionnelle, l'ampleur de la tâche et l'ampleur de l'effort. L'évaluation s'effectue selon une échelle à 7 points allant de -3 (détérioration majeure) à 3 (amélioration majeure); la somme des notes produit le score principal, qui va de -9 à 9. Plus le score est bas, plus la dyspnée s'aggrave; l'écart minimal d'importance clinique est d'un point.
- La tolérance à l'effort — mesure de l'endurance au test de la navette.

Dans les études en groupes parallèles (études 373, 360, 374 et 115), le VEMS minimal au terme de 24 semaines est le principal critère d'évaluation de l'efficacité. Les études en chassé-croisé (études 417 et 418) ont choisi deux critères d'évaluation principaux : le VEMS minimal et la tolérance à l'effort.

### **Efficacité**

- L'association UM-VI produit une plus grande amélioration du VEMS minimal que le placebo (études 373, 417 et 418) et que le TIO (études 360, 115 et 374). La différence moyenne selon la méthode des moindres carrés (DM MC) entre les groupes va comme suit :
  - UM-VI contre placebo : 0,167 l (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,128 à 0,207) dans l'étude 373; 0,211 l (IC à 95 % de 0,172 à 0,249) dans l'étude 417; 0,243 l (IC à 95 % de 0,202 à 0,284) dans l'étude 418.
  - UM-VI contre TIO : 0,090 l (IC à 95 % de 0,039 à 0,141) dans l'étude 360; 0,112 l (IC à 95 % de 0,081 à 0,144) dans l'étude 115; 0,060 l (IC à 95 % de 0,010 à 0,109) dans l'étude 374.
- Du point de vue du questionnaire SGRQ, l'association UM-VI procure une amélioration statistiquement plus grande que le fait le placebo dans l'étude 373 ( $P < 0,001$ ) et le TIO dans l'étude 115 ( $P = 0,006$ ). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre UM-VI et TIO dans les études 374 et 360. La DM MC entre les groupes va comme suit :
  - UM-VI contre placebo : -5,51 (IC à 95 % de -7,88 à -3,13) dans l'étude 373.

- UM-VI contre TIO :  $-2,10$  (IC à 95 % de  $-3,61$  à  $-0,59$ ) dans l'étude 115 et  $0,75$  (IC à 95 % de  $-2,12$  à  $3,63$ ) dans l'étude 360.
- L'indice transitionnel de dyspnée est statistiquement plus élevé dans le groupe UM-VI que dans le groupe du placebo dans l'étude 373, et il n'y a pas de différence statistiquement significative entre UM-VI et TIO dans les études 360 et 374. La DM MC entre les groupes va comme suit :
  - UM-VI contre placebo :  $1,2$  (IC à 95 % de  $0,7$  à  $1,7$ ) dans l'étude 373.
  - UM-VI contre TIO :  $-0,1$  (IC à 95 % de  $-0,7$  à  $0,5$ ) dans l'étude 360 et  $0,2$  (IC à 95 % de  $-0,5$  à  $0,9$ ) dans l'étude 374.
- Au terme de 12 semaines, UM-VI amène une amélioration de la tolérance à l'effort trois heures après la dose statistiquement plus grande que le fait le placebo dans l'étude 418 (DM MC de  $69,4$  [IC à 95 % de  $24,5$  à  $114,4$ ],  $P = 0,003$ ), mais pas dans l'étude 417 (DM MC de  $21,9$  [IC à 95 % de  $-14,2$  à  $58,0$ ],  $P = 0,234$ ). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre UM-VI et ses éléments constitutifs dans les études 417 et 418.
- Dans l'étude 418, UM-VI atténue plus la dyspnée en 12 semaines que le placebo, et ce, dans une mesure statistiquement significative, sur la foi de l'échelle de dyspnée à l'effort (DM MC de  $-0,36$  [IC à 95 % de  $-0,67$  à  $-0,05$ ];  $P = 0,025$ ); cependant, il n'y a pas de différence statistiquement significative dans l'étude 417 (DM MC de  $-0,05$  [IC à 95 % de  $-0,37$  à  $0,27$ ];  $P = 0,758$ ).
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre UM-VI et TIO sous l'angle du questionnaire EQ-5D dans les études 360 et 374.

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

- La proportion de patients qui subissent un incident indésirable ou plus va comme suit :
  - UM-VI (23 % à 51 %) comparativement au placebo (27 % à 46 %).
  - UM-VI (44 % à 51 %) comparativement au TIO (39 % à 59 %).
- Les incidents indésirables les plus fréquemment rapportés sont la rhinopharyngite et la céphalée.
- La proportion de patients qui subissent un incident indésirable grave ou plus va comme suit :
  - UM-VI (2 % à 5 %) comparativement au placebo (3 % à 4 %).
  - UM-VI (3 % à 10 %) comparativement au TIO (4 % à 6 %).
- La MPOC et ses complications sont les incidents indésirables graves les plus couramment rapportés (dans une proportion allant de  $< 1$  % à 3 % selon l'étude).
- La proportion de patients qui se retirent de l'essai en raison d'un effet indésirable va comme suit :
  - UM-VI (4 % à 5 %) comparativement au placebo (3 % à 5 %).
  - UM-VI (4 % à 9 %) comparativement au TIO (3 % à 5 %).
- Les incidents découlant de la MPOC sont les principaux effets indésirables ayant conduit à l'abandon dans la plupart des études examinées.

### **Cout et rentabilité**

L'analyse cout-utilité du fabricant compare UM-VI au TIO dans le traitement de la MPOC modérée ou grave chez des adultes dont le VEMS après une dose de bronchodilatateur est  $\leq 70$  % de la valeur escomptée; l'analyse s'inscrit dans un horizon temporel de 20 ans et dans la perspective du système de santé public. La thèse de l'évolution de la MPOC de l'analyse

pharmacoeconomique se fonde sur des équations de risque établies en fonction de la corrélation entre les caractéristiques du patient (âge, genre, indice de masse corporelle, comorbidité, antécédents de poussées, fonction pulmonaire, tolérance à l'effort), le pourcentage du VEMS prévu et des paramètres intermédiaires (poussées, toux, crachat et test de marche de six minutes) et les résultats (coûts, mortalité et qualité de vie). Les équations de risque sont dérivées d'analyses reprenant les données de l'étude observationnelle ECLIPSE. Les données ayant trait à l'efficacité relative des traitements sont celles portant sur le VEMS minimal provenant d'une métaanalyse inédite des études 374, 360 et 115. Le fabricant indique que, dans son scénario de référence, UM-VI se traduit par des économies de 153 \$ et un gain de 0,01 QALY comparativement au TIO dans la période de modélisation de 20 ans.

Le PCEM a relevé des lacunes dans l'évaluation économique du fabricant :

- Le TIO employé seul n'est pas vraiment le comparateur le plus approprié dans l'évaluation de l'association médicamenteuse ABLA-AMLA. On ne sait rien encore de l'efficacité et de la rentabilité comparatives d'UM-VI et des traitements combinés ABLA-AMLA actuels.
- Les essais cliniques comparant UM-VI et le TIO en monothérapie ont des résultats disparates sur les plans de la qualité de vie et du VEMS, statistiquement supérieurs, mais dont l'importance clinique est incertaine. Cela contribue à l'incertitude qui règne quant aux avantages cliniques, et ainsi à la rentabilité, de l'association UM-VI, puisque le VEMS est le seul aspect où UM-VI se démarque de TIO.
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre UM-VI et TIO des points de vue de la dyspnée ou de l'amélioration de la qualité de vie dans les études ni en ce qui a trait à des paramètres importants tel l'essoufflement dans les études 360 et 374. Par conséquent, l'avantage clinique prévu dans la modélisation, quoique minime (gain de 0,014 QALY ou cinq jours pondérés par la qualité en 20 ans), est incertain et n'est pas étayé par les preuves cliniques.
- Les ECR comparant UM-VI et le TIO n'ont pas examiné la question des poussées de la maladie.
- L'incertitude persiste quant à l'existence d'un lien sûr entre le VEMS, paramètre substitutif, et les poussées et la dyspnée. De plus, même si ce lien existait bel et bien, reste à vérifier si l'équation de risque du fabricant en tient compte comme il se doit. L'association entre le VEMS et les poussées et la dyspnée n'a pas été confirmée dans les études cliniques sur UM-VI.
- La prise en compte de corrélations fondées sur des données provenant des études ECLIPSE et TORCH n'est peut-être pas appropriée du fait que ces études comptent des patients traités par l'association d'un ABLA et d'un corticostéroïde en inhalation, employée dans la prise en charge de la MPOC grave marquée de poussées de la maladie.

D'après les essais cliniques portant sur UM-VI, les résultats sur le VEMS par comparaison avec le TIO sont variables. Il s'ensuit que la modélisation pharmacoeconomique du fabricant est teintée d'incertitude quant à l'avantage clinique de l'association UM-VI, lorsqu'elle postule que le VEMS est un indicateur des poussées et de la dyspnée.

L'association UM-VI ( [ ] \$ le contenant de 30 doses ou [ ] \$ par jour [ ] que le TIO (2,17 \$ la capsule de 18 (g ou par jour) et moins que d'autres associations médicamenteuses (indacatérol et glycopyrronium à 87,24 \$ les 30 capsules ou 2,91 \$ par jour).

### Autres sujets de discussion :

Le Comité souligne ce qui suit :

- Selon les lignes directrices de pratique clinique, la prise en charge de la MPOC commence en général par une monothérapie avant de passer à la bithérapie si les symptômes ne sont pas maîtrisés. Bien que l'association UM-VI ait fait l'objet d'un avis de conformité de la part de Santé Canada, les éléments constitutifs de l'association ne sont pas commercialisés au Canada; donc, le médecin ne peut prescrire ni l'UM, ni le VI en monothérapie.

### 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 UM-VI dans le cadre d'une trithérapie composée d'un corticostéroïde en inhalation.
- Il n'y a pas d'essais cliniques comparant IM-VI à d'autres associations ABLA-AMLA (indacatérol et glycopyrronium, par exemple).

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> 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 10 décembre 2014

#### Absences :

Aucune

#### 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 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.