



ACMTS

Programme commun d'évaluation
des médicaments
Sommaires clinique et pharmacoéconomique

Aout 2015

| | |
|------------------------------|---|
| Médicament | bromure d'acélinium (Tudorza Genuair) (poudre pour inhalation orale) |
| Indication | Traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme chez les patients présentant une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), dont la bronchite chronique et l'emphysème. |
| Demande d'inscription | Inscription aux listes de médicaments de la même façon que le bromure de tiotropium |
| Fabricant(s) | Almirall Canada Ltée |

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

Sommaire clinique

Introduction

La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) est un trouble respiratoire caractérisé par une obstruction des voies aériennes et par une distension pulmonaire progressives et partiellement réversibles, des symptômes généraux et des exacerbations qui deviennent progressivement plus nombreuses et plus graves. Les modifications pathologiques des poumons varient d'une personne à l'autre, mais allient en général inflammation des voies aériennes (bronchite chronique) et destruction du parenchyme (emphysème). Le traitement bronchodilatateur par un agoniste bêta 2 en inhalation à courte durée d'action ou à action prolongée (SABA, LABA) ou par un antagoniste muscarinique en inhalation à courte durée d'action ou à action prolongée (SAMA, LAMA) est la pierre angulaire du traitement de la MPOC. Le bromure d'acélinium (ACL) (Tudorza Genuair) est un LAMA en inhalation indiqué pour le traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme chez les patients présentant une MPOC, dont la bronchite chronique et l'emphysème. Au Canada, l'ACL est présenté dans un inhalateur de poudre sèche multidose préchargé qui sert à l'administration de la dose recommandée (400 µg deux fois par jour par inhalation orale). Le présent examen a pour objet d'évaluer les avantages et effets néfastes de l'ACL chez les patients présentant une MPOC modérée ou grave.

Résultats et interprétation

Études retenues

L'examen a porté sur six essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) prospectifs et à double insu, soit trois essais contrôlés par placebo (M/34273/34 [N = 828], LAS-MD-33 [N = 561] et LAS-MD-38 Partie A [N = 544])¹⁻³ et trois essais contrôlés par substance active (M/34273/23 [N = 30], M/34273/29 [N = 79] et M/34273/39 [N = 414])⁴⁻⁶. La durée des essais contrôlés par placebo a été de 12 à 24 semaines. Ces essais comportaient un groupe recevant 200 µg d'ACL deux fois par jour, mais comme cette dose n'est pas approuvée, l'examen ne présente pas les résultats obtenus dans ce groupe. Deux des essais contrôlés par substance active (M/34273/23 et M/34273/29) étaient des essais croisés comportant une période de traitement de respectivement 15 et sept jours, tandis que l'essai M/34273/39 était un essai en groupes parallèles 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. Le principal critère d'évaluation des essais contrôlés par placebo était le changement par rapport au départ du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) avant la prise (ou minimal) après 12 semaines, tandis que le principal critère d'évaluation des essais contrôlés par substance active était le changement par rapport au départ de la surface sous la courbe (SSC) normalisée du VEMS après 12 heures (SSC_{0-12/12 h}) (études M/34273/23 et M/34273/29) ou 24 heures (SSC_{0-24/24 h}) (étude M/34273/39). Les principales limites avaient trait aux caractéristiques initiales des patients influant sur la généralisabilité des résultats aux patients canadiens présentant une MPOC (p. ex. âge, statut à l'égard du tabagisme, utilisation de médicaments contre la MPOC avant le début des études, proportion des patients présentant une réversibilité bronchique et exclusion des patients souffrant de maladies cardiaques instables), à la courte durée des essais et à l'absence de plan prospectif ou de puissance statistique permettant d'évaluer la fréquence des exacerbations de la MPOC. Il y avait au début de l'étude LAS-MD-38 Partie A un déséquilibre entre le groupe recevant 400 µg d'ACL et le groupe placebo pour ce qui est de la proportion des patients présentant une MPOC grave, ce qui nuit à l'interprétation des résultats de cet essai et biaise possiblement les résultats en faveur de l'hypothèse nulle.

Efficacité potentielle

Selon le protocole de l'examen, les principaux critères d'évaluation mentionnés étaient les tests de la fonction pulmonaire, les exacerbations de la MPOC, la mortalité toutes causes confondues, la qualité de vie, la tolérance à l'effort, les symptômes, la dyspnée et la satisfaction des patients. Au cours des six essais, la bronchodilatation a été plus importante, et de façon statistiquement significative, dans les groupes traités par 400 µg d'ACL deux fois par jour que dans les groupes placebo selon les mesures spirométriques (p. ex. VEMS, capacité vitale forcée [CVF] et capacité inspiratoire). Les différences des moyennes des moindres carrés (MMC) entre les groupes pour ce qui est du changement par rapport au départ du VEMS minimal après 12 semaines au cours des essais contrôlés par placebo ont été de 0,072 L à 0,124 L. Selon la littérature, la différence minimale cliniquement importante (DMCI) pour le VEMS minimal serait un changement d'entre 0,100 L et 0,140 L^{7,8}. Après 12 semaines, la différence entre le groupe recevant 400 µg deux fois par jour et le groupe placebo était près de la valeur inférieure de la DMCI au cours de l'étude M/34273/34 (0,105 L) et n'avait pas été atteinte au cours de l'étude LAS-MD-38 Partie A (0,072 L). Au cours des essais contrôlés par substance active, les différences des MMC entre le groupe recevant 400 µg d'ACL deux fois par jour et le groupe placebo ont été de 0,141 L (6^e semaine de l'étude M/34273/39) à 0,186 L (15^e jour de l'étude M/34273/23), soit dans les deux cas supérieures à la DMCI. Les différences observées avec la dose de 400 µg d'ACL deux fois par jour ont été comparables à celles observées avec 18 µg de tiotropium une fois par jour, qui ont été de 0,102 L (6^e semaine de l'étude M/34273/39) à 0,150 L (15^e jour de l'étude M/34273/23), et avec 12 µg de formotérol deux fois par jour (0,148 L le 7^e jour de l'étude M/34273/29). La seule différence statistiquement significative entre les traitements actifs pour ce qui est du VEMS minimal a été observée le 1^{er} jour entre la dose de 400 µg d'ACL deux fois par jour et celle de 18 µg de tiotropium une fois par jour. Les seules différences statistiquement significatives entre les traitements actifs pour ce qui est d'autres mesures spirométriques (p. ex. SSC₀₋₂₄ ou SSC₁₂₋₂₄ du VEMS en faveur de l'ACL) ont été observées quand on évaluait une période de 24 heures, ce qui fait ressortir l'importance de la seconde dose (prise en soirée) d'ACL.

Aucun des essais retenus n'avait le plan ni la puissance statistique voulus pour évaluer de façon prospective les différences entre les traitements pour ce qui est de la fréquence des exacerbations de la MPOC, mesure importante pour les décisions relatives au traitement de la MPOC et facteur déterminant clé du coût des soins de santé. De 6,3 % à 14,1 % des patients traités par 400 µg d'ACL ont présenté une exacerbation quelconque, par rapport 10,4 % à 20,5 % des patients recevant le placebo. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les groupes de tous les essais pour ce qui est du rapport des cotes (RC) pour les exacerbations de la MPOC. Il y a en outre eu peu d'hospitalisations en raison d'exacerbations de la MPOC (un à dix patients par groupe) et les essais étaient de trop courte durée pour faire ressortir des différences significatives entre les traitements à ce chapitre. Les décès ont été peu nombreux et sont survenus seulement au cours des essais contrôlés par placebo, et il n'a pas semblé y avoir de différences entre les traitements pour ce qui est des décès.

En ce qui concerne les symptômes, il y a eu chez les patients prenant 400 µg d'ACL deux fois par jour des améliorations statistiquement significatives des résultats selon le questionnaire respiratoire St. George (QRSG), l'index de dyspnée de transition (IDT), les symptômes matinaux et nocturnes de la MPOC et les troubles du sommeil signalés par les patients, ainsi que la prise de médicaments de secours, ce qui démontre l'efficacité de l'ACL en présence d'une MPOC modérée ou grave. Toutefois, les résultats ne constituent pas de solides données probantes démontrant que l'ACL produit une atténuation cliniquement significative des symptômes. Les changements par rapport au départ du score total du QRSG ou du score de l'index de dyspnée de base (IDB) du score focal de l'IDT n'ont été évalués en tant que critères d'évaluation secondaires ayant la puissance statistique voulue qu'au cours de l'étude M/34273/34 et en tant que variables d'efficacité supplémentaires qu'au cours des études LAS-MD-33 et LAS-MD-38 Partie A. À la 12^e semaine, même s'il y avait des différences statistiquement significatives entre la prise de 400 µg d'ACL deux fois par jour et celle d'un placebo pour ce qui est des différences des MMC du changement par rapport au départ du score total

du QRSg au cours des études M/34273/34 (-4,1; IC de 95 % : -5,06 à -2,13; $p < 0,0001$) et LAS-MD-33 (-2,5; IC de 95 % : -4,7 à -0,4; $p = 0,0186$), la DMCI (réduction d'au moins quatre unités) n'avait été atteinte qu'au cours de l'étude M/34273/34. À la 12^e semaine de l'étude LAS-MD-38 Partie A, la DMCI avait été atteinte tant dans le groupe prenant 400 µg d'ACL deux fois par jour (-5,4) que dans le groupe placebo (-4,3), et la différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative. Des contradictions entre les essais sont aussi mises en évidence par le RC (400 µg d'ACL contre placebo) pour la proportion des patients ayant atteint la DMCI pour le score du QRSg (c'est-à-dire que le RC était statistiquement significatif à tous les points dans le temps au cours de l'étude M/34273/34, seulement à la 4^e semaine au cours de l'étude LAS-MD-33 et à aucun moment au cours de l'étude LAS-MD-38 Partie A). Les changements du score de l'IDB du score focal de l'IDT ont été de 1,3 à 1,74 dans tous les groupes prenant 400 µg d'ACL deux fois par jour et de 0,3 à 0,86 dans les groupes placebo. Au cours de chaque essai, les différences des MMC entre les traitements ont été statistiquement significatives; toutefois, comme les différences ont été de 0,88 à 1,0, leur signification clinique est douteuse, étant donné que la DMCI pour le score focal de l'IDT serait une amélioration d'au moins une unité⁹. Le RC pour l'atteinte de la DMCI a été statistiquement significatif à tous les points dans le temps au cours de toutes les études.

Il y avait de grandes différences entre les essais retenus pour ce qui est de la façon dont les symptômes de la MPOC étaient mesurés et analysés. La prise de 400 µg d'ACL deux fois par jour a en général produit des atténuations statistiquement significatives des divers symptômes de la MPOC par rapport à celle du placebo. La pertinence clinique de ces résultats est toutefois incertaine compte tenu de l'incertitude entourant l'obtention des scores des symptômes pendant les périodes de traitement et de la faible ampleur du changement des scores par rapport au départ. En général, il y a eu une réduction statistiquement significative de l'utilisation de médicaments de secours dans les groupes prenant 400 µg d'ACL deux fois par jour par rapport aux groupes placebo, mais les résultats varient d'un essai à l'autre et la signification clinique de la différence des MMC entre les groupes traités (qui représente moins d'une bouffée de 100 µg de salbutamol) est discutable.

Compte tenu des résultats ci-dessus, Santé Canada a conclu que les études pivots (contrôlées par placebo) avaient fourni d'importantes preuves de l'efficacité du traitement bronchodilatateur par 400 µg d'ACL deux fois par jour chez les patients présentant une MPOC modérée ou grave, mais ne présentaient pas de solides données probantes démontrant l'efficacité du médicament pour soulager les symptômes, d'où l'indication définitive¹⁰.

Au cours des essais contrôlés par substance active, le fabricant a recueilli, au moyen de questionnaires, des renseignements sur la satisfaction des patients et sur leur perception de diverses caractéristiques des inhalateurs. On ne sait toutefois pas comment les questionnaires ont été administrés, ni si des biais possibles ont pu influencer sur les résultats. Il n'y a en outre pas de données sur la bonne ou la mauvaise utilisation des inhalateurs par les patients. Par conséquent, les patients pourraient avoir préféré un inhalateur à un autre ou trouvé qu'un inhalateur était plus facile à utiliser qu'un autre, même s'ils utilisaient mal l'inhalateur. Davantage des patients des études M/34273/23 et M/34273/29 ont trouvé l'inhalateur Genuair plus facile à utiliser et davantage de patients ont incontestablement préféré l'inhalateur Genuair aux inhalateurs HandiHaler (30,00 % contre 6,67 %) ou Aerolizer (62,8 % contre 6,4 %), mais 40,0 % et 14,1 % des patients, respectivement, n'avaient pas de préférence. Au cours de l'étude M/34273/39, une plus forte proportion des patients ont dit préférer l'inhalateur Genuair à l'inhalateur HandiHaler (80,1 % contre 10,7 %, différence statistiquement significative) et statistiquement plus de patients utilisant l'inhalateur Genuair (88,8 %) que de ceux utilisant l'inhalateur HandiHaler (45,4 %) ont dit être disposés à continuer d'utiliser l'inhalateur pendant six semaines de traitement. Ces résultats sont corroborés par ceux d'autres études commanditées par le fabricant et résumés à l'annexe 8 (SUMMARY OF DRY POWDER INHALERS).

Le fabricant a aussi présenté un examen méthodique et une métaanalyse en réseau (voir les résumés et évaluations critiques à l'annexe 7 [SUMMARY AND APPRAISAL OF MANUFACTURER-SUBMITTED NETWORK META-ANALYSIS]) sur l'efficacité relative de l'ACL, du tiotropium et du glycopyrronium. Selon les résultats relatifs au changement moyen par rapport au départ du VEMS, du score total du QRSg, du score focal de l'IDT, de la fréquence des exacerbations de la MPOC et des abandons du traitement médicamenteux, on a conclu que l'ACL n'était pas plus efficace que le tiotropium ou que le glycopyrronium. De plus, la conclusion d'un examen méthodique publié et d'une métaanalyse en réseau menée selon un plan semblable est la même, c'est-à-dire que le traitement d'entretien par 400 µg d'ACL deux fois par jour devrait produire des améliorations de la fonction pulmonaire, de la qualité de vie liée à la santé et de la dyspnée semblables à celles produites par le tiotropium et le glycopyrronium¹¹.

Effets néfastes

L'ACL a dans l'ensemble été bien toléré chez les patients présentant une MPOC modérée ou grave. Au cours des essais contrôlés par placebo, la fréquence des effets indésirables (EI) attribuables au traitement a été semblable dans les groupes traités par 400 µg d'ACL deux fois par jour (44,7 % à 53,5 %) et dans les groupes placebo (49,5 % à 57,1 %). Les EI les plus souvent signalés dans les groupes traités par 400 µg d'ACL deux fois par jour ont été les exacerbations de la MPOC (7,4 % à 14,1 %), les maux de tête (1,6 % à 12,3 %) et la nasopharyngite (1,6 % à 11,2 %); dans les groupes placebo, 11,5 % à 20,5 % des sujets ont présenté des exacerbations de la MPOC, 2,2 % à 8,1 % des sujets ont présenté des maux de tête et 1,1 % à 8,4 % des sujets ont présenté une nasopharyngite. La fréquence des EI graves (EIG) et des retraits en raison des EI (RREI) a été faible et semblable d'un groupe traité à l'autre. La fréquence et le type des EI, des EIG et des RREI dans les essais contrôlés par substance active ont été comparables, et il n'a pas semblé y avoir de différences pour ce qui est de ces indicateurs de l'innocuité entre l'ACL, le tiotropium et le formotérol. Les effets néfastes notables ont été les EI anticholinergiques et cardiovasculaires; la fréquence globale de chacun a été faible et semblable d'un groupe traité à l'autre. Au cours de l'essai contrôlé par substance active M/34273/39, la fréquence de la pharyngite (1,3 % contre 0,6 %), de la sécheresse de la bouche (1,3 % contre 0,6 %) et de la constipation (1,3 % contre 0 %) a été plus élevée dans le groupe traité par 18 µg une fois par jour que dans le groupe traité par 400 µg d'ACL deux fois par jour. En raison des différences cernées en ce qui a trait aux caractéristiques des patients au départ, les populations des essais retenus dans lesquelles l'innocuité a été évaluée pourraient ne pas être représentatives de la population cible du traitement au Canada.

Sommaire pharmacoéconomique

Tudorza Genuair (bromure d'aclidinium [ACL]) est un LAMA indiqué pour le traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme chez les patients présentant une MPOC, dont la bronchite chronique et l'emphysème. L'ACL est présenté dans un inhalateur de poudre sèche permettant la prise de 60 doses de 400 µg. Le fabricant a présenté un prix confidentiel de [REDACTED] \$ par inhalateur, soit [REDACTED] \$ par jour à la dose recommandée de 400 µg deux fois par jour.

Le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts comparant l'ACL au tiotropium et au glycopyrronium. Il a supposé que les coûts indirects étaient les mêmes pour les trois médicaments, sauf pour le coût de la pharmacothérapie secondaire. La pharmacothérapie secondaire était liée à la tolérabilité du médicament et définie comme un traitement contre la MPOC que les patients allaient prendre en cas d'abandon du traitement primaire de la MPOC en raison d'EI. Le fabricant a supposé que l'ACL était mieux toléré que le tiotropium et le glycopyrronium. L'analyse de l'hypothèse de base du fabricant révèle que l'utilisation de l'ACL entraînerait chaque année pour les régimes d'assurance médicaments des économies de

■ \$ (■ %) par patient comparativement au tiotropium et des coûts supplémentaires de ■ \$ (■ %) par patient comparativement au glycopyrronium.

L'analyse du fabricant comporte plusieurs limites, la plus importante étant l'hypothèse selon laquelle l'ACL est mieux toléré que le tiotropium et le glycopyrronium. Cette hypothèse n'est pas corroborée par la comparaison indirecte des traitements effectuée par le fabricant, celle-ci n'ayant pas fait ressortir de différences significatives entre l'ACL, le tiotropium et le glycopyrronium pour ce qui est de la tolérabilité et de l'efficacité. L'ACMTS a recalculé le coût du traitement en supposant que la tolérabilité des médicaments était la même, mais a obtenu essentiellement les mêmes résultats, soit des économies de ■ \$ (■ %) par patient pour l'ACL par rapport au tiotropium, mais une augmentation des coûts de ■ \$ (■ %) par patient pour l'ACL par rapport au glycopyrronium.

Conclusions

L'examen a porté sur six ECR prospectifs et à double insu, soit trois contrôlés par placebo (N = 1933) et trois contrôlés par substance active (N = 593), ayant comparé l'ACL à un placebo, au tiotropium ou au formotérol chez des patients présentant une MPOC modérée ou grave. Par rapport au placebo, le traitement par 400 µg d'ACL deux fois par jour a été associé à des améliorations statistiquement significatives du VEMS minimal, soit de 0,072 L à 0,124 L à la 12^e semaine au cours des essais contrôlés par placebo et de 0,141 L (6^e semaine) à 0,186 L (15^e jour) au cours des essais contrôlés par substance active. Selon la littérature, la DMCI pour le VEMS minimal serait un changement d'entre 0,100 L et 0,140 L. L'ampleur de l'effet du traitement a été comparable à celui produit par la prise de 18 µg de tiotropium une fois par jour ou de 12 µg de formotérol deux fois par jour. Aucun des essais retenus n'avait le plan ni la puissance statistique voulus pour évaluer de façon prospective les différences entre les traitements pour ce qui est de la fréquence des exacerbations de la MPOC. En ce qui concerne les symptômes, il y a eu chez les patients prenant 400 µg d'ACL deux fois par jour des améliorations statistiquement significatives des résultats selon le QRSg, l'IDT, les symptômes matinaux et nocturnes de la MPOC signalés par les patients, ainsi que la prise de médicaments de secours. Toutefois, les résultats ne constituent pas de solides données probantes démontrant que l'ACL produit une atténuation cliniquement significative des symptômes en raison des contradictions entre les essais et de la pertinence clinique incertaine de l'ampleur de l'effet du traitement par rapport à la DMCI pour ces critères d'évaluation. La prise de 400 µg d'ACL deux fois par jour a dans l'ensemble été bien tolérée, la fréquence des EI attribuables au traitement, des EIG et des RREI ayant été semblable à celle observée avec le placebo et les traitements actifs. Les EI les plus souvent signalés ont été les exacerbations de la MPOC, les maux de tête et la nasopharyngite. La fréquence des EI anticholinergiques et cardiovasculaires a été faible et semblable d'un groupe traité à l'autre.

Les principales limites des données probantes des essais retenus ont trait aux caractéristiques initiales des patients influant sur la généralisabilité des résultats aux patients canadiens présentant une MPOC (p. ex. âge, statut à l'égard du tabagisme, utilisation de médicaments contre la MPOC avant le début des études, proportion des patients présentant une réversibilité bronchique et exclusion des patients souffrant de maladies cardiaques instables), ainsi qu'à la courte durée des essais. Il y avait au début de l'étude LAS-MD-38 Partie A un déséquilibre entre les groupes traités pour ce qui est de la proportion des patients présentant une MPOC grave, ce qui nuit à l'interprétation des résultats de cet essai.

SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR TUDORZA GENUAIR

TABLEAU 1 : SOMMAIRE DES RÉSULTATS

| | Essais contrôlés par placebo | | | | | |
|--|------------------------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------|
| | M/34273/34 | | LAS-MD-33 | | LAS-MD-38 Partie A | |
| | ACL 400 | PL | ACL 400 | PL | ACL 400 | PL |
| VEMS minimal au départ | | | | | | |
| Moyenne (ÉT) | 1,508 (0,525) | 1,500 (0,489) | 1,376 (0,570) | 1,332 (0,493) | 1,249 (0,519) | 1,459 (0,519) |
| Changement du VEMS minimal entre le départ et la 12^e semaine | | | | | | |
| MMC (ET) | 0,058 (0,015) | -0,047 (0,015) | 0,099 (0,015) | -0,025 (0,015) | 0,064 (0,016) | -0,008 (0,015) |
| Diff. MMC vs PL (IC de 95 %) | 0,105 (0,065 à 0,144) ^a | | 0,124 (0,08 à 0,16) ^a | | 0,072 (0,03 à 0,12) ^a | |
| Fréquence des exacerbations de la MPOC | | | | | | |
| Toute exacerbation, n (%) | 38 (14,1) | 56 (20,5) | 12 (6,3) | 22 (11,9) | 19 (10,7) | 19 (10,4) |
| RC (IC de 95 %) | 0,64 (0,41 à 1,00) | | 0,51 (0,24 à 1,07) | | 0,95 (0,48 à 1,88) | |
| Score total du QRSg au départ | | | | | | |
| Moyenne (ÉT) | 47,4 (18,4) | 44,9 (16,7) | 48,3 (17,8) | 45,1 (16,3) | 50,4 (16,9) | 49,2 (17,4) |
| Score total du QRSg à la 12^e semaine | | | | | | |
| MMC (ET) | -6,45 (0,72) | -2,36 (0,72) | -4,6 (0,8) | -2,0 (0,8) | -5,4 (1,0) | -4,3 (1,0) |
| Diff. MMC vs PL (IC de 95 %) | -4,10 (-6,06 à -2,13) ^a | | -2,5 (-4,7 à -0,4) ^a | | -1,1 (-3,8 à 1,6) | |
| Patients ayant une ↓ ≥ 4 points, n (%) | 153 (56,9) | 107 (39,5) | 84 (44,4) | 65 (35,9) | 77 (44,8) | 69 (38,8) |
| Diff. de RC vs PL (IC de 95 %) | 1,96 (1,375 à 2,802) ^a | | 1,37 (0,90 à 2,09) | | 1,28 (0,83 à 1,97) | |
| Score focal de l'IDT au départ | | | | | | |
| Moyenne (ÉT) | 6,7 (2,1) | 6,7 (2,0) | 6,2 (2,1) | 6,5 (2,2) | 6,0 (1,9) | 6,2 (2,2) |
| Score focal de l'IDT à la 12^e semaine | | | | | | |
| MMC (ET) | 1,74 (0,19) | 0,86 (0,20) | 1,5 (0,2) | 0,5 (0,2) | 1,3 (0,2) | 0,3 (0,2) |
| Diff. MMC vs PL (IC de 95 %) | 0,88 (0,35 à 1,41) ^a | | 1,0 (0,4 à 1,6) ^a | | 1,0 (0,3 à 1,7) ^a | |
| Patients ayant une ↑ ≥ 1 point, n (%) | 156 (59,5) | 109 (42,4) | 82 (47,7) | 53 (32,9) | 72 (50,7) | 156 (59,5) |
| Diff. de RC vs PL (IC de 95 %) | 2,06 (1,444 à 2,935) ^a | | 1,77 (1,12 à 2,79) ^a | | 1,84 (1,13 à 3,00) ^a | |
| Retraits, n (%) | 17 (6,3) | 41 (14,9) | 24 (12,6) | 37 (19,9) | 39 (16,9) | 31 (17,0) |
| Décès, n (%) | 1 (0,37) | 1 (0,37) | 1 (0,53) | 0 (0) | 1 (0,56) | 1 (0,55) |
| EI, n (%) | 144 (53,5) | 156 (57,1) | 85 (44,7) | 97 (52,2) | 90 (50,8) | 90 (49,5) |
| EIG, n (%) | 15 (5,6) | 18 (5,5) | 6 (3,2) | 4 (2,2) | 8 (4,5) | 12 (6,6) |
| RREI, n (%) | 8 (3,0) | 11 (4,0) | 8 (4,2) | 14 (7,5) | 13 (7,3) | 8 (4,4) |

SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR TUDORZA GENUAIR

| | ACL 400 | TIO 18 | PL | ACL 400 | FOR 12 | PL | ACL 400 | TIO 18 | PL |
|--|------------------------------------|------------------|-------------------|------------------------------------|------------------|-------------------|------------------------------------|-------------------|-------------------|
| VEMS minimal au départ | | | | | | | | | |
| Moyenne (ÉT) | 1,463 (0,500) | 1,493 (0,469) | 1,444 (0,444) | 1,422 (0,471) | 1,383 (0,458) | 1,441 (0,455) | 1,462 (0,481) | 1,543 (0,536) | 1,422 (0,521) |
| Changement du VEMS minimal du départ à la fin de la période d'étude | | | | | | | | | |
| Fin de la période d'étude : | 15^e jour | | | 7^e jour | | | 6^e semaine | | |
| MMC (ET) | 0,143 (0,079) | 0,107 (0,079) | -0,043 (0,078) | 0,130 (0,023) | 0,123 (0,023) | -0,025 (0,023) | 0,029 (0,018) | -0,009 (0,018) | -0,112 (0,024) |
| Diff. MMC, ACL vs PL (IC de 95 %) | 0,186 (0,124 à 0,248) ^a | | | 0,154 (0,112 à 0,197) ^a | | | 0,141 (0,083 à 0,199) ^a | | |
| Diff. MMC, TIO vs PL (IC de 95 %) | 0,150 (0,086 à 0,213) ^a | | | N/D | | | 0,102 (0,043 à 0,161) ^a | | |
| Diff. MMC, ACL vs TIO (IC de 95 %) | 0,036 (-0,027 à 0,099) | | | N/D | | | 0,038 (-0,010 à 0,087) | | |
| Diff. MMC, FOR vs PL (IC de 95 %) | N/D | | | 0,148 (0,105 à 0,190) ^a | | | N/D | | |
| Diff. MMC, ACL vs FOR (IC de 95 %) | N/D | | | 0,007 (-0,036 à 0,050) | | | N/D | | |
| Retraits, n (%) | 3 (10,0) | | | 11 (13,9) | | | 5 (2,9) | 4 (2,5) | 5 (5,9) |
| Décès, n (%) | 0 (0) | | | 0 (0) | | | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| EI, n (%) | 7 (24,1) | 3 (10,7) | 8 (26,7) | 14 (18,9) | 11 (14,9) | 16 (21,1) | 47 (27,5) | 47 (29,7) | 22 (25,9) |
| EIG, n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (3,3) | 1 (1,4) | 0 (0) | 2 (2,6) | 3 (1,8) | 4 (2,5) | 0 (0) |
| RREI, n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (10,0) | 2 (2,7) | 1 (1,4) | 3 (4,0) | 3 (1,8) | 2 (1,3) | 3 (3,5) |

ACL = bromure d'acéclidinium; Diff. MMC = différence des moyennes des moindres carrés; EI = effet indésirable; EIG = EI grave; ET = erreur type; ÉT = écart type; FOR = formotérol; IC = intervalle de confiance; IDT = index de dyspnée de transition; MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique; N/D = non disponible; PL = placebo; QRSG = questionnaire respiratoire St. George; RC = rapport des cotes; RREI = retrait en raison des effets indésirables; TIO = tiotropium; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; vs = versus
Source : Comptes rendus cliniques des essais M/34273/34¹², LAS-MD-33¹³, LAS-MD-38 Partie A¹⁴, M/34273/23¹⁵, M/34273/29¹⁶ et M/34273/39¹⁷

^a soit p < 0,05