Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

BREZTRI[MC] AEROSPHERE[MC]

Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

Avis transmis au ministre en novembre 2021

Marque de commerce : Breztri Aerosphere
Dénomination commune : Formotérol dihydraté (fumarate de)/budésonide/glycopyrronium (bromure de)
Fabricant : AZC
Forme : Aérosol oral
Teneur : 5,8 mcg – 182 mcg – 8,2 mcg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Breztri[MC] Aerosphere[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée ou grave, chez des personnes :

  - ayant présenté au moins deux exacerbations des symptômes de la maladie dans la dernière année, en dépit de l'utilisation régulière en inhalation de deux bronchodilatateurs à longue action en association. Par exacerbation, on entend une aggravation soutenue et répétée des symptômes qui nécessite une intensification du traitement pharmacologique, comme l'ajout de corticostéroïdes oraux, une visite médicale précipitée ou une hospitalisation;
    ou
  - ayant présenté dans la dernière année au moins une exacerbation des symptômes de la maladie ayant nécessité une hospitalisation, en dépit de l'utilisation régulière en inhalation de deux bronchodilatateurs à longue action en association;
    ou
  - dont la maladie est associée à une composante asthmatique démontrée par des éléments définis par une histoire d'asthme ou d'atopie pendant l'enfance ou une éosinophilie sanguine élevée ou une amélioration du VEMS après bronchodilatateurs d'au moins 12 % et

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

200 ml et dont les symptômes ne sont pas bien contrôlés par l'association d'un agoniste β_2 à longue action et d'un corticostéroïde en inhalation;
ou

- qui reçoivent déjà un agoniste β_2 à longue action, un antimuscarinique à longue action ainsi qu'un corticostéroïde en inhalation depuis un an ou moins.

L'autorisation initiale est donnée pour une durée maximale de 12 mois.

Lors de la demande subséquente, le médecin devra fournir la preuve d'une amélioration des symptômes de la maladie.

Les autorisations sont données à raison de deux doses maximales quotidiennes de 364 mcg de budésonide.

Il est à noter que la triple thérapie dans un seul dispositif permet de remplacer l'utilisation concomitante d'un β_2 à longue action, d'un antimuscarinique à longue action et d'un corticostéroïde inhalé.

♦ pour le traitement d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée ou grave, chez des personnes qui reçoivent déjà un agoniste β_2 à longue action, un antimuscarinique à longue action ainsi qu'un corticostéroïde en inhalation depuis plus d'un an.

Les autorisations sont données à raison de deux doses maximales quotidiennes de 364 mcg de budésonide.

Il est à noter que la triple thérapie dans un seul dispositif permet de remplacer l'utilisation concomitante d'un β_2 à longue action, d'un antimuscarinique à longue action et d'un corticostéroïde inhalé.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Breztri[MC] Aerosphere[MC] est une association à doses fixes pour inhalation orale de fumarate de formotérol (FOR), agoniste β_2 à longue action (BALA), de budésonide (BUD), corticostéroïde inhalé (CSI), et de bromure de glycopyrronium (GLY), antimuscarinique à longue action (AMLA). Elle est indiquée « comme traitement d'entretien à long terme pour réduire les exacerbations liées à la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) et traiter l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints de MPOC, y compris la bronchite chronique et/ou l'emphysème mal maîtrisés malgré un traitement par une association CSI/BALA ou AMLA/BALA ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Breztri[MC] Aerosphere[MC] par l'INESSS, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada. Elle est réalisée dans le cadre d'un processus

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

d'évaluation aligné sur Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La MPOC est une maladie chronique courante et incapacitante, souvent causée par l'exposition à des particules ou gaz nocifs qui endommagent les structures pulmonaires, ce qui entraîne des anomalies respiratoires ou alvéolaires. La dyspnée, la toux et les expectorations sont des symptômes fréquents de la MPOC (GOLD 2021). En 2011-2012, 20 % des individus âgés de 65 ans ou plus en étaient atteints (SurveillanceMPOC 2017). Plus de 30 000 nouveaux cas de MPOC sont diagnostiqués au Québec chaque année (SurveillanceMPOC 2017). Elle est également une cause majeure de morbidité et de mortalité au Québec, principalement en raison des exacerbations modérées ou graves qui peuvent nécessiter une hospitalisation (Bourbeau 2019); la MPOC est en fait la première cause d'admission à l'hôpital pour des raisons médicales (CIHI 2020). Il existe un lien étroit entre la présence d'antécédents d'exacerbations et un risque accru d'exacerbations subséquentes, et chaque nouvelle exacerbation augmente le risque de détérioration de la fonction respiratoire et de décès.

Le traitement de la MPOC est symptomatique et vise principalement la réduction des symptômes et l'amélioration de la qualité de vie. Les bronchodilatateurs à longue action (BALA et AMLA) sont la pierre angulaire du traitement pharmacologique de la MPOC (Bourbeau 2019, GOLD 2021). Ces médicaments diminuent l'hyperinflation pulmonaire et améliorent le débit expiratoire et la vidange pulmonaire en réduisant le tonus musculaire des fibres lisses des voies respiratoires. Chez les patients présentant fréquemment des exacerbations modérées ou graves de la maladie malgré un traitement continu par bronchodilatateurs, l'ajout d'un CSI peut être envisagé (Bourbeau 2019, GOLD 2021). Plusieurs associations BALA-CSI ou BALA-AMLA sont inscrites sur les listes, à la section des médicaments d'exception. De plus, des BALA, AMLA et CSI sont inscrits à la section régulière des listes en monothérapie. Une seule association BALA-CSI-AMLA, soit le vilantérol/fluticasone/uméclidinium (VI-FF-UMEC) (Trelegy^{MC} Ellipta^{MC}), est inscrite sur les listes, à la section des médicaments d'exception. Pour les patients qui présentent une MPOC avec composante asthmatique, l'usage d'un CSI doit être introduit plus tôt dans le traitement.

Besoin de santé

Différents inhalateurs sont inscrits sur les listes des médicaments, en monothérapie ou en bithérapie à doses fixes, et peuvent être associés pour former une trithérapie. Cependant, les patients qui reçoivent une trithérapie à partir d'une association d'inhalateurs présentent une observance et une persistance thérapeutiques plus faibles que ceux qui utilisent un seul inhalateur (Bogart 2019). Une seule trithérapie à doses fixes, le VI-FF-UMEC, est inscrite sur les listes des médicaments. Elle se présente sous la forme d'un inhalateur de poudre sèche à prise uniquotidienne. Certains patients ont néanmoins des difficultés à utiliser ce type d'inhalateur adéquatement, ce qui se traduit par un moins bon contrôle de la maladie. Les experts estiment qu'il est souhaitable d'avoir plusieurs types d'inhalateurs contenant une trithérapie à doses fixes, pour permettre le choix du dispositif le plus adapté aux préférences et aux capacités fonctionnelles du patient ainsi qu'aux caractéristiques de sa maladie afin d'obtenir la meilleure réponse bronchique et le meilleur effet thérapeutique possible.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Une nouvelle option thérapeutique dont le dispositif d'inhalation est différent, tel celui d'un aérosol oral qui requiert un plus faible débit inspiratoire, pourrait être importante pour les patients. Si ce dispositif permet l'ajout d'une chambre d'espacement (aérochambre), une plus grande déposition du médicament dans les poumons peut être obtenue et un proche aidant a alors la possibilité de participer à l'administration du traitement, en cas de besoin. Un usage biquotidien permettant de soulager davantage les symptômes nocturnes serait apprécié.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude ETHOS (Rabe 2020) ainsi que l'étude KRONOS (Ferguson 2018) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau non publiée, soumise par le fabricant. Les études PINNACLE-1 et PINNACLE-2 (Martinez 2017), de même que l'étude de prolongation de celles-ci, PINNACLE-3 (Hanania 2017), ont également été examinées.

Étude ETHOS

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association FOR-BUD-GLY à celles des associations FOR-GLY et FOR-BUD, à doses fixes. Il a été réalisé sur 8 588 patients présentant une MPOC modérée à très grave. Pour être admis, les patients devaient être âgés de 40 à 80 ans, être symptomatiques, avoir présenté au moins une exacerbation modérée ou grave dans l'année précédente et faire usage d'au moins deux inhalateurs comme traitement d'entretien de la maladie. Les patients ayant présenté une aggravation aigüe de la MPOC dans les six semaines précédentes étaient exclus. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le nombre d'exacerbations, le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) et le taux d'éosinophiles. Les patients ont été répartis pour recevoir les traitements à raison de deux fois par jour, selon les schémas posologiques suivants :

- l'association FOR-BUD-GLY à la dose de 9,6 mcg – 320 mcg – 18 mcg (correspondant à deux inhalations) sous forme d'aérosol oral;
- l'association FOR-BUD-GLY à la dose de 9,6 mcg – 160 mcg – 18 mcg (correspondant à deux inhalations) sous forme d'aérosol oral;
- l'association FOR-GLY à la dose de 9,6 mcg – 18 mcg (correspondant à deux inhalations) sous forme d'aérosol oral;
- l'association FOR-BUD à la dose de 9,6 mcg – 320 mcg (correspondant à deux inhalations) sous forme d'aérosol oral ou l'association FOR-BUD à la dose de 12 mcg – 400 mcg (deux inhalations) sous forme d'inhalateur de poudre sèche, selon la présentation commercialisée dans le pays participant.

Tous les traitements pour la MPOC étaient cessés pendant la période d'inclusion dans l'étude, sauf les CSI si ceux-ci étaient déjà utilisés. Les patients ont reçu de l'ipratropium et, au besoin, du salbutamol pendant cette période de quatre semaines. Toutefois, à l'entrée dans l'étude, le CSI et l'ipratropium étaient cessés.

Le paramètre d'évaluation principal est le taux annuel d'exacerbations modérées ou graves. Une exacerbation modérée est définie par le recours à des corticostéroïdes systémiques, des antibiotiques ou les deux pendant trois jours. Une exacerbation grave est définie par une hospitalisation ou la mort. Le contrôle de l'inflation de l'erreur de type I (alpha) causée par la multiplicité des analyses est réalisé

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

par un classement hiérarchique des paramètres secondaires principaux, avec une signification statistique pour un test bilatéral fixée à une valeur p inférieure ou égale à 0,05. Les résultats pour la trithérapie à la dose de 160 mcg de budésonide ne sont pas présentés puisque cette dose n'est pas commercialisée au Canada. Les principaux résultats sur l'efficacité, selon l'analyse sur la population en intention de traitement modifiée, d'une durée de 52 semaines, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude ETHOS (Rabe 2020)

Paramètre d'évaluation	FOR-BUD-GLY 9,6 mcg – 320 mcg – 18 mcg (n = 2 137)	FOR-GLY 9,6 mcg – 18 mcg (n = 2 120)	FOR-BUD 9,6 mcg – 320 mcg (n = 2 131)
Exacerbations modérées ou graves à 52 semaines			
Fréquence annuelle	1,08	1,42	1,24
RR (IC95 %)	s. o.	0,76 (0,69 à 0,83)	0,87 (0,79 à 0,95)
Valeur p	s. o.	p < 0,001[b]	p = 0,003[b]
Incidence d'au moins une exacerbation modérée ou grave[a] pendant 52 semaines			
Patients avec exacerbations (%)[c,d]	48 %	50 %	51 %
RRI (IC95 %)	s. o.	0,88 (0,81 à 0,96)	0,89 (0,81 à 0,97)
Valeur p	s. o.	p = 0,004	p = 0,006
Exacerbations graves[a] à 52 semaines			
Fréquence annuelle	0,13	0,15	0,16
RR (IC95 %)	s. o.	0,84 (0,69 à 1,03)	0,80 (0,66 à 0,97)
Valeur p	s. o.	p = 0,09	p = 0,02
Décès à 52 semaines[e,f]			
Patients décédés (%)	1,3 %	2,3 %	1,6 %
RRI (IC95 %)	s. o.	0,54 (0,34 à 0,87)	0,78 (0,47 à 1,30)

BUD : Budésonide 320 mcg BID; FO : Fumarate de formotérol 9,6 mcg BID; GLY : Glycopyrronium 18 mcg BID; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RR : Rapport des taux d'incidence; RRI : Rapport des risques instantanés; s. o. : Sans objet.

a L'exacerbation modérée est définie comme une aggravation des symptômes nécessitant un traitement par corticostéroïdes systémiques, antibiotiques ou les deux pendant trois jours; l'exacerbation grave est définie comme une aggravation des symptômes nécessitant une hospitalisation ou entraînant un décès.

b Valeur p exprimée par rapport au groupe FOR-BUD-GLY.

c Résultats exprimés en proportion de patients.

d Incidence cumulative selon la méthode de Kaplan-Meier, calculée en divisant le nombre de nouvelles exacerbations modérées ou graves par le nombre de patients pendant 52 semaines.

e Analyse statistique exploratoire.

f Résultats selon l'analyse sur la population en intention de traitement.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude dont la qualité méthodologique est jugée bonne.
- L'objectif de l'étude est clairement défini.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes. La répartition aléatoire a été stratifiée selon trois éléments pertinents.
- L'étude comporte un nombre important de patients.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Le taux d'attrition est d'environ 22 %, ce qui est attendu pour ce type d'étude. Les principales raisons rapportées pour expliquer l'attrition sont les effets indésirables, suivis d'un manque d'efficacité.
- Le choix des paramètres d'évaluation est approprié; en effet, ceux-ci concernent principalement la fréquence annuelle des exacerbations. Celles-ci sont la principale cause d'hospitalisation et de décès chez ces patients.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont d'un âge moyen de 65 ans et 60 % sont des hommes. Un peu plus de 20 % ont eu une exacerbation grave ou plus dans l'année. Quant aux exacerbations modérées ou graves, un peu plus de la moitié ont présenté au moins deux de ces exacerbations. Les CSI étaient utilisés par près de 80 % des participants.
- La population étudiée est représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie. Environ 70 % des participants sont à risque élevé d'exacerbations selon la classification du GOLD (GOLD 2021).
- Le choix des comparateurs est adéquat puisqu'il s'agit des bithérapies que l'on retrouve dans l'association FOR-BUD-GLY. Toutefois, l'association FOR-GLY n'a pas fait l'objet d'une évaluation de la part de l'INESSS puisque, par le passé, aucun fabricant n'en a fait la demande. L'INESSS a procédé à l'appréciation de cette association dans une section subséquente.
- La dose de l'association FOR-BUD-GLY étudiée dans cet essai (9,6 mcg – 320 mcg – 18 mcg) correspond à celle que procurent deux inhalations du dispositif commercialisé au Canada (AZC 2021). La mesure des doses peut parfois varier selon la technique utilisée soit en situation de vie réelle ou dans un environnement théorique.
- Des différences sont notées entre les doses de FOR et de BUD (9,6 mcg – 320 mcg), que l'on retrouve dans l'association FOR-BUD-GLY, par rapport à celles de la bithérapie FOR-BUD (12 mcg - 400 mcg) soit deux inhalations de 6 mcg – 200 mcg inscrites sur les listes des médicaments (Symbicort[MC] 200). Ces différences sont inhérentes aux dispositifs utilisés. Toutefois, les résultats d'études pharmacocinétiques montrent que l'exposition au FOR et au BUD est équivalente entre ces deux formulations.

Des seuils de pertinence clinique des mesures d'évaluation entre une trithérapie et une bithérapie ne sont pas établis. Toutefois, l'INESSS s'est appuyé sur ses travaux antérieurs portant sur l'évaluation de l'association VI-FF-UMEC et de l'expertise de médecins spécialistes en pneumologie pour apprécier les résultats présentés dans cet avis, en considérant qu'au fur et à mesure que le traitement s'intensifie, les différences observées sur les paramètres d'évaluation ont tendance à s'amenuiser. De plus, les outils de mesures tels le questionnaire St-George (*St George's Respiratory Questionnaire***,** SGRQ) ou le *COPD assessment test* (CAT) sont limités par ce qu'on appelle un effet plafond, donc un changement moindre en réponse à un traitement. Pour la trithérapie qui cible les patients avec deux exacerbations dans l'année précédente, la diminution de leur fréquence ne pourra être importante puisqu'une réponse clinique sur ce paramètre d'évaluation correspond à une diminution de 50 %; peu de traitements ont ce niveau d'efficacité. Finalement, il importe qu'il y ait une concordance entre les résultats obtenus aux différentes mesures; des valeurs extrêmes ou des données discordantes incitent à une grande prudence.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les résultats démontrent que l'association FOR-BUD-GLY réduit de 24 % et de 13 % la fréquence annuelle des exacerbations modérées ou graves, comparativement à l'association FOR-GLY et à l'association FOR-BUD, respectivement. Bien que ces différences en pourcentage soient statistiquement significatives, celle entre la trithérapie et l'association FOR-BUD n'est que de 0,16 exacerbation par année en valeur absolue, alors qu'elle est de 0,34 exacerbation par année lorsque la trithérapie est comparée à l'association FOR-GLY. De l'avis des experts, l'ampleur d'une réduction d'au moins 13 % des exacerbations modérées ou graves par année peut être considérée comme cliniquement significative. L'incidence d'une nouvelle exacerbation modérée ou grave est légèrement en faveur de la trithérapie. L'effet bénéfique de l'association FOR-BUD-GLY se répercute sur la fréquence annuelle des exacerbations graves lorsqu'elle est comparée à l'association FOR-BUD. Cependant, lorsque la trithérapie est comparée à l'association FOR-GLY sur ce paramètre, aucune différence statistiquement significative n'est notée. D'une manière générale, la prévention des exacerbations est d'une importance cruciale dans la mesure où le risque de décès est nettement plus élevé chez les patients qui présentent au moins deux exacerbations ou, à tout le moins, une exacerbation grave.

Les différences sur le VEMS mesuré entre le temps zéro et quatre heures après l'administration d'une dose de traitement (VEMS AUC 0-4h) et sur le VEMS obtenu entre l'association FOR-BUD-GLY et celle du FOR-GLY sont de [redacted] ml et [redacted] ml, respectivement. Ces valeurs sont considérées comme cliniquement significatives, considérant l'intensification de la thérapie. Lorsque la trithérapie est comparée à la bithérapie FOR-BUD, les différences obtenues sur ces mêmes paramètres sont plus importantes. Quant à la qualité de vie, la modeste différence entre la trithérapie et les deux autres associations sur le SGRQ n'est pas considérée comme cliniquement significative. Selon les experts, cette différence est sensiblement comparable à ce qui est habituellement observé entre les bithérapies et les monothérapies à longue durée d'action. Bien que peu de considération statistique ait été portée au paramètre évaluant la mortalité, une réduction plus importante est observée chez les patients recevant la trithérapie. En résumé, les valeurs obtenues sur les différents paramètres évalués sont concordantes et montrent que la trithérapie, par rapport à la bithérapie, présente des avantages chez les patients atteints de MPOC modérée à très grave et qui courent un risque d'exacerbations important.

Étude KRONOS

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la trithérapie FOR-BUD-GLY à celles des bithérapies correspondantes, soit FOR-GLY et FOR-BUD, sous forme d'aérosol oral à doses fixes. Une comparaison en devis ouvert avec l'inhalateur en poudre sèche FOR-BUD commercialisé au Canada sous le nom de Symbicort[MC] est également présentée. Cet essai a été réalisé sur 1 902 patients présentant une MPOC modérée à très grave. Pour être admis, les patients devaient être symptomatiques malgré l'usage d'au moins deux inhalateurs à longue action. Toutefois, aucun historique d'exacerbations n'était requis. Le paramètre d'évaluation principal est la fonction respiratoire évaluée par le VEMS AUC 0-4h entre l'association FOR-BUD-GLY et celle du FOR-BUD. Les paramètres secondaires d'intérêt sont la variation du VEMS minimal entre la trithérapie FOR-BUD-GLY et la bithérapie FOR-BUD, ainsi que les différences au SGRQ).

Après un suivi de 24 semaines, les résultats montrent une amélioration statistiquement significative des fonctions pulmonaires des patients recevant l'association FOR-BUD-GLY, comparativement à ceux traités

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

par les bithérapies. Cependant, en l'absence d'impact significatif sur les symptômes de la dyspnée tels que mesurés par l'indice transitionnel de dyspnée (*Transition Dyspnoea Index*, TDI) et sur la qualité de vie (SGRQ), les différences observées par différents tests de fonctions pulmonaires ne permettent pas de conclure à un bénéfice cliniquement significatif.

La validité externe de cette étude est compromise. En effet, l'objectif de la trithérapie BALA-CSI-AMLA est de réduire la fréquence des exacerbations chez les patients les plus sévèrement atteints de MPOC. Or, près de 75 % des patients recrutés dans KRONOS n'ont rapporté aucune exacerbation dans les 12 mois précédant leur entrée dans l'étude. De plus, la grande majorité des patients recevaient déjà un CSI et plus de 40 % ont montré une réversibilité au salbutamol, soit une amélioration du VEMS de 12 % et 200 ml. Il est possible que cette population soit en partie composée d'asthmatiques ou de patients présentant un chevauchement d'asthme et de MPOC, qui répondent mieux au CSI que les patients atteints de MPOC sans asthme. Il est donc difficile d'identifier adéquatement cette population et d'en généraliser les résultats aux patients atteints de MPOC modérée à très grave avec risque important d'exacerbations. Finalement, l'utilisation d'une trithérapie BALA-CSI-AMLA chez des patients sans exacerbations n'est pas aligné sur l'indication des trithérapies octroyée par Santé Canada, ni sur les lignes directrices (GOLD 2021, Bourbeau 2019). Les données de cette analyse ne peuvent donc être retenues.

Innocuité de l'association FOR-BUD-GLY

Globalement, l'association FOR-BUD-GLY est bien tolérée. La fréquence des effets indésirables graves et des abandons en raison d'effets indésirables est similaire entre les trithérapies et les bithérapies des études ETHOS et KRONOS. Les effets indésirables les plus souvent rapportés dans l'ensemble des groupes sont les nasopharyngites et les infections respiratoires hautes. Une augmentation du risque de pneumonie dans les groupes recevant un CSI est connue. À titre d'exemple, 4 % des patients des groupes FOR-BUD-GLY ou FOR-BUD ont eu une pneumonie dans l'étude ETHOS, comparativement à 2 % avec l'association FOR-GLY. Selon les experts consultés, la réduction d'exacerbations surpasse le risque que représentent les pneumonies. Le profil d'innocuité de la trithérapie FOR-BUD-GLY est semblable à ce qui a été rapporté avec les autres associations BALA-CSI-AMLA. Dans l'étude ETHOS, une analyse exploratoire montre que la fréquence des décès dans le groupe FOR-BUD-GLY (1,3 %) était numériquement moindre comparativement à celle des groupes des bithérapies FOR-GLY (2,3 %) et FOR-BUD (1,6 %).

Méta-analyse en réseau

Le comparateur jugé le plus approprié pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la trithérapie à dose fixe FOR-BUD-GLY pour le traitement de la MPOC modérée à très grave est la trithérapie à dose fixe VI-FF-UMEC. En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau (MAenR) non publiée. Les comparateurs retenus dans cette MAen R sont, entre autres, plusieurs associations BALA-CSI administrées en concomitance avec un AMLA, ainsi que la trithérapie à dose fixe VI-FF-UMEC pour le traitement de la MPOC modérée à très grave. Ces données cliniques sont tirées de nombreuses études et ne ciblent pas la comparaison d'intérêt. Plusieurs limites méthodologiques ont été relevées lors de l'analyse de ces comparaisons, et ce, malgré les différents ajustements qui ont été apportés. En effet, des différences ont été remarquées entre les devis des études, les paramètres principaux et, surtout, les populations de patients, notamment au regard de la gravité de la maladie et

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

des antécédents d'exacerbations. En raison de ces limites, une comparaison indirecte entre les deux trithérapies à doses fixes a été demandée au fabricant afin de valider l'exactitude de certains résultats.

Selon l'INESS et les experts consultés, les seules études dont les devis et les populations sont comparables sans ajustement proviennent de l'étude ETHOS pour l'association FOR-BUD-GLY et de l'étude IMPACT (Lipson 2018) pour la trithérapie VI-FF-UMEC. Considérant ces similitudes, l'INESSS a demandé au fabricant de réaliser une comparaison indirecte selon la méthode de Bucher pour comparer ces deux thérapies par inhalation. Les résultats présentés montrent que l'association FOR-BUD-GLY réduit la fréquence annuelle des exacerbations modérées ou graves, améliore le VEMS et améliore la qualité de vie des patients de façon similaire à celle de l'association VI-FF-UMEC, pour le traitement de la MPOC modérée à très grave. Ces données confortent également les experts sur l'ensemble des résultats de la méta-analyse en réseau qui montrent une similitude d'effets entre les diverses trithérapies à doses fixes ou non. Bien que toute comparaison indirecte soit empreinte d'un certain niveau d'incertitude, l'INESSS est d'avis que ces conclusions sont relativement fiables, considérant qu'elles sont également corroborées par l'avis des experts. Dans l'ensemble, les taux de pneumonie étaient faibles et comparables avec chaque trithérapie et les groupes de comparaison dans ces essais.

Efficacité et innocuité de l'association FOR-GLY

Étant donné que l'association FOR-GLY est utilisée comme comparateur dans les études ETHOS et KRONOS, et que sa valeur thérapeutique n'a jamais été évaluée par l'INESSS, les études PINNACLE-1 et PINNACLE-2 (Martinez 2017), de même que l'étude de prolongation de celles-ci, PINNACLE-3 (Hanania 2017), ont été retenues pour apprécier son efficacité.

Les études PINNACLE-1 et PINNACLE-2 sont deux essais de phase III multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et d'une durée de 24 semaines qui ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la bithérapie FOR-GLY, à doses fixes, à celles de chacune de ses mono-composantes et du placebo. Une comparaison avec le tiotropium en devis ouvert dans PINNACLE-1 est également présentée. Les deux études incluent respectivement 2 103 et 1 615 patients atteints de MPOC modérée à très grave, symptomatiques ou non. Les différences sur le VEMS entre la bithérapie FOR-GLY et sa composante FOR sont de l'ordre de 64 ml et 56 ml dans PINNACLE -1 et PINNACLE-2, respectivement. Ces différences entre la bithérapie et sa composante GLY sont de 59 ml et 54 ml. Finalement, la comparaison avec le placebo montre des différences de plus de 100 ml dans les deux études. Les experts consultés sont d'avis que l'efficacité de la bithérapie FOR-GLY pour améliorer la fonction pulmonaire est supérieure à celle de chacune de ses composantes et du placebo chez les patients atteints de MPOC modérée à très grave. Le profil d'innocuité de l'association FOR-GLY est jugé acceptable et est comparable à ce qui est attendu des bithérapies BALA-AMLA. Les résultats de l'étude de prolongation à 52 semaines PINNACLE-3 confirment les résultats d'efficacité et d'innocuité obtenus à 24 semaines.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de l'association de FOR-BUD-GLY à doses fixes, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patients ou d'association.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- L'objectif principal des traitements BALA-CSI-AMLA est de réduire la fréquence des exacerbations en présence de MPOC modérée à très grave. En effet, les paramètres évaluant la fonction pulmonaire, tel le VEMS, sont moins pertinents que l'évaluation de la fréquence des exacerbations modérées à graves dans l'évaluation des patients en trithérapie.
- Des patients atteints de MPOC modérée à très grave et à risque important d'exacerber bénéficieraient de l'ajout d'un CSI, mais certains n'en reçoivent pas et sont donc sous-traités. Les conséquences sont une condition médicale mal contrôlée, une qualité de vie sous-optimale et des exacerbations, ce qui se répercute négativement sur le système de santé puisqu'il en résulte des visites à l'urgence et des hospitalisations qui pourraient être évitées.
- Les experts soulignent la fréquence plus faible des mortalités chez les patients traités par la trithérapie plutôt que par des bithérapies. Ils jugent important le fait que les résultats liés aux exacerbations et aux mortalités, observés avec le FOR-BUD-GLY, correspondent à ceux de l'étude IMPACT, obtenus avec une autre trithérapie à doses fixes BALA-CSI-AMLA, soit l'association VI-FF-UMEC (INESSS 2018).
- L'association VI-FF-UMEC (INESSS 2018) est la seule trithérapie à dose fixe présentement inscrite sur les listes des médicaments. Il s'agit d'un inhalateur à poudre sèche. Ce dispositif ne convient pas à tous les patients admissibles à une trithérapie et est incompatible avec l'utilisation d'une chambre d'espacement. L'association FOR-BUD-GLY à doses fixes représente une alternative intéressante pour les patients qui ne peuvent utiliser celle déjà inscrite, en raison de difficultés d'utilisation du mécanisme, d'un débit respiratoire trop faible, par exemple, moins de 30 l/min (Haidl 2016), ou de la nécessité d'utiliser une chambre d'espacement.
- Les experts proposent une modification de l'indication de paiement afin que de rares patients atteints de MPOC très grave et non contrôlée malgré une trithérapie à doses fixes, et suivis dans des centres tertiaires puissent bénéficier de l'ajout d'un autre inhalateur. Toutefois, les experts tiennent à mentionner que cette pratique doit être utilisée à titre exceptionnel et encadrée par des pneumologues ayant une pratique centrée sur le traitement de la MPOC.
- En février 2016, l'INESSS a conclu, sur la base de données et de l'avis d'experts en pneumologie, que tous les médicaments d'une même classe thérapeutique inscrits sur les listes des médicaments possèdent un profil d'efficacité et d'innocuité comparable. Les experts sont toujours en accord avec cet énoncé.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- La MPOC est une maladie chronique courante et incapacitante. L'incapacité fonctionnelle respiratoire progresse au point que même les activités quotidiennes les plus fondamentales, comme s'habiller, deviennent difficiles à accomplir. Cette détérioration de la fonction respiratoire est graduelle et provoquée principalement par le tabagisme, les infections respiratoires et les exacerbations.
- Les principaux objectifs du traitement de la MPOC modérée à très grave pour les patients à haut risque d'exacerbation sont de réduire le risque d'exacerbations et d'atténuer les symptômes. Les exacerbations représentent une complication majeure de la MPOC qu'il faut maîtriser puisqu'elles ont des effets substantiels sur la fonction pulmonaire, la qualité de vie et la survie des patients. Les lignes directrices (GOLD 2021, Bourbeau 2019) recommandent le passage à une trithérapie

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

BALA-CSI-AMLA chez les patients dont les symptômes, tels l'essoufflement ou les exacerbations, persistent malgré l'usage d'une bithérapie associant un BALA et un CSI, ou chez ceux présentant des exacerbations malgré une association BALA et AMLA.

- Des seuils de pertinence clinique des mesures d'évaluation entre une trithérapie et une bithérapie ne sont pas établis. Toutefois, l'INESSS s'est appuyé sur ses travaux antérieurs portant sur l'évaluation de l'association VI-FF-UMEC (INESSS 2018) ainsi que sur l'expertise de médecins spécialisés en pneumologie pour apprécier les résultats présentés dans cet avis, en considérant qu'au fur et à mesure que le traitement s'intensifie, les différences observées sur les paramètres d'évaluation auront tendance à s'amenuiser. De plus, ces différences ne peuvent être interprétées dans l'absolu et doivent être appréciées avec prudence.
- Les données cliniques de l'étude ETHOS démontrent que la trithérapie FOR-BUD-GLY prévient les exacerbations et améliore la fonction respiratoire des patients atteints de MPOC modérée à très grave qui subissent des exacerbations malgré l'utilisation d'une bithérapie.
- Le profil d'innocuité de la trithérapie est acceptable et correspond à celui attendu de cette combinaison BALA-CSI-AMLA. La fréquence des pneumonies est plus élevée lorsqu'un CSI est présent dans une association.
- Les données comparatives permettent de reconnaître une efficacité et une innocuité similaires entre la trithérapie à l'étude et celle composée de l'association à doses fixes VI-FF-UMEC inscrite sur les listes des médicaments. De plus, en février 2016, l'INESSS a conclu, sur la base de données et de l'avis d'experts en pneumologie, que tous les médicaments d'une même classe thérapeutique inscrits sur les listes des médicaments possèdent un profil d'efficacité et d'innocuité comparable. Les experts sont toujours en accord avec cet énoncé.
- Les données cliniques de l'étude de Martinez démontrent que l'association FOR-GLY est un comparateur pertinent.
- Le choix du dispositif doit être personnalisé en fonction des caractéristiques de la clientèle visée et des avantages et des inconvénients offerts par les différents types de dispositifs. Les experts estiment qu'il est souhaitable d'avoir plus d'un type d'inhalateur offrant une trithérapie à doses fixes.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'association formotérol-budésonide-glycopyrronium (FOR-BUD-GLY) à doses fixes est reconnue pour le traitement de la MPOC modérée à très grave.

Motifs de la position unanime

- Les résultats de l'étude ETHOS démontrent que la réduction des exacerbations modérées ou graves observée avec la trithérapie FOR-BUD-GLY est cliniquement significative par rapport à celle des associations FOR-GLY et FOR-BUD pour les patients atteints de MPOC modérée à très grave.
- Le profil d'innocuité de la trithérapie FOR-BUD-GLY est jugé acceptable et comparable à ce qui est connu pour ce type d'association qui inclut un CSI.
- Les données d'une comparaison indirecte permettent de reconnaître une efficacité et une innocuité similaire entre la trithérapie FOR-BUD-GLY et celle déjà inscrite sur les listes des

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

médicaments, soit celle de l'association à doses fixes VI-FF-UMEC. Sur la base des résultats obtenus dans une méta-analyse en réseau, une efficacité et une innocuité similaires semblent plausibles entre les trithérapies à doses fixes ou non.

- La trithérapie FOR-BUD-GLY est une option thérapeutique supplémentaire dont le dispositif d'inhalation est différent de celui de la trithérapie présentement inscrite sur les listes. L'aérosol oral à usage biquotidien FOR-BUD-GLY requiert un plus faible débit inspiratoire que celui d'un inhalateur de poudre sèche et permet l'ajout d'une chambre d'espacement.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti de l'association à doses fixes FOR-BUD-GLY et de ses comparateurs pour le traitement de la MPOC modérée ou grave se trouve dans le tableau suivant.

Coûts d'acquisition de Breztri[MC] Aerosphere[MC] et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition mensuel du traitement[c]
TRITHÉRAPIE (BALA/CSI/AMLA)			
Formotéol + Budésonide + Glycopyrronium, Aérosol oral Breztri[MC] Aerosphere[MC]	2 inh bid	127,00 $/120 inh 59,27 $/56 inh 29,63 $/28 inh	127 $
Vilantérol + Fluticasone + Uméclidinium, Pd. pour Inh. Trelegy[MC] Ellipta[MC]	1 inh die	132,20 $/30 inh de 25 mcg-100 mcg-62,5 mcg	132 $
BITHÉRAPIE + MONOTHÉRAPIE			
(BALA/CSI) + AMLA	1-2 inh die à bid + 1 inh die	82,20 $/30 inh + 50,00 $/30 inh à 128,74 $/120 inh + 53,10 $/30 inh	112 $ à 182 $
(BALA/AMLA) + CSI	1 inh die + 1-2 inh die à bid	60,90 $/60 inh + 22,61 $/60 inh à 77,49 $/30 inh + 93,00 $/200 inh	84 $ à 170 $

AMLA : Antagoniste muscarinique à longue durée d'action; BALA : Agoniste β_2 à longue durée; bid : Deux fois par jour; CSI : Corticostéroïde inhalé; die : Une fois par jour; Inh : Inhalation; Pd. pour inh : Poudre pour inhalation.

a Selon la posologie recommandée par les monographies de produit ou l'usage clinique courant.

b Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments*.

c Coût établi selon le prix de la *Liste des médicaments* de juillet 2021 ou selon le prix soumis par le fabricant.

Le coût du médicament est inférieur à celui de la seule trithérapie à doses fixes inscrite sur les listes des médicaments. Par rapport au coût mensuel de l'ensemble des trithérapies BALA-AMLA-CSI obtenues à l'aide de deux dispositifs distincts (BALA/CSI + AMLA ou BALA/AMLA + CSI), il se situe dans l'intervalle des coûts, mais demeure inférieur dans la majorité des cas.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Une analyse de minimisation des coûts non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de comparer le coût de traitement de l'association à doses fixes FOR-BUD-GLY à celui de l'association VI-FF-UMEC, de même qu'aux associations BALA-CSI-AMLA obtenues grâce à l'usage de deux dispositifs distincts, pour le traitement de la MPOC modérée ou grave. Cette analyse :

- porte sur un horizon temporel de 1 an;
- repose sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre toutes ces trithérapies, appuyée par la méta-analyse en réseau soumise.
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des médicaments, celui des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.

Le fabricant estime que l'association à doses fixes FOR-BUD-GLY a un coût moyen de traitement annuel ([redacted] $) inférieur à celui du coût moyen pondéré des trithérapies BALA-CSI-AMLA administrées à l'aide de deux dispositifs distincts ([redacted] $) et à celui de l'association à doses fixes VI-FF-UMEC ([redacted] $).

Selon l'INESSS, l'hypothèse d'efficacité comparable entre toutes les trithérapies composées d'un BALA, d'un CSI et d'un AMLA semble plausible. De plus, le fardeau des effets indésirables des trithérapies, administrées au moyen d'un ou de multiples inhalateurs différents, est jugé semblable. Dans ces circonstances, l'analyse de minimisation des coûts proposée par le fabricant est un devis adéquat. L'INESSS a donc réalisé sa propre analyse de minimisation des coûts, dans laquelle trois scénarios ont été considérés. Le premier scénario compare l'association FOR-BUD-GLY à ses composantes prises à l'aide de deux dispositifs distincts. Le deuxième scénario compare l'association FOR-BUD-GLY à la trithérapie VI-FF-UMEC. Finalement, le troisième scénario compare l'association FOR-BUD-GLY à l'ensemble des combinaisons possibles formant une trithérapie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant l'association à doses fixes Breztri[MC] Aerosphere[MC] (BALA-CSI-AMLA) aux trithérapies BALA, CSI et AMLA pour le traitement de la MPOC modérée ou grave (INESSS)

Médicament	Coût de traitement mensuel[a]	Parts de marché[b]
Breztri[MC] Aerosphere[MC] (BALA-CSI-AMLA)	144 $	s. o.
SCÉNARIO 1 (COMPOSANTES SÉPARÉES DONNÉES EN DEUX INHALATEURS)		
Symbicort[MC] Turbuhaler[MC] (BALA-CSI) + Seebri[MC] Breezhaler[MC] (AMLA)	152 $	s. o.
SCÉNARIO 2 (TRITHÉRAPIES EN 1 INHALATEUR)		
Trelegy[MC] Ellipta[MC] (BALA-CSI-AMLA)	150 $	s. o.
SCÉNARIO 3 (ENSEMBLE DES TRITHÉRAPIES EN DEUX INHALATEURS[c])		
Coût moyen pondéré	178 $	100 %
Advair[MC] (BALA-CSI) + AMLA	173 $	29 %
Symbicort[MC] Turbuhaler[MC] (BALA-CSI) + AMLA	197 $	36 %
Breo[MC] Ellipta[MC] (BALA-CSI) + AMLA	198 $	14 %
Anoro[MC] Ellipta[MC] (BALA-AMLA) + CSI	133 $	4 %
Ultibro[MC] Breezhaler[MC] (BALA-AMLA) + CSI	148 $	10 %
Inspiolto[MC] Respimat[MC] (BALA-AMLA) + CSI	130 $	7 %

AMLA : Antagoniste muscarinique à longue durée d'action; BALA : Agoniste β_2 à longue durée; CSI : Corticostéroïde inhalé; MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique; s. o. : Sans objet.

a Les estimations incluent les coûts d'acquisition des médicaments ainsi que ceux des services professionnels du pharmacien et la marge du grossiste.

b Parts obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ dans la période du 1er février 2020 au 1er janvier 2021, selon le nombre d'ordonnances standardisées pour 30 jours.

c Le coût moyen pondéré des AMLA se situe à 61 $, alors que celui des CSI se situe à 64 $ par mois.

Il en ressort que, sur un horizon temporel de 1 mois et dans une perspective sociétale, le traitement d'un patient par l'association FOR-BUD-GLY plutôt que par l'association VI-FF-UMEC, l'association Symbicort[MC] Turbuhaler[MC]/Seebri[MC] Breezhaler[MC] et l'ensemble des trithérapies à deux dispositifs distincts s'accompagnent de bénéfices de santé similaires et permet des économies (6 $, 8 $ et 44 $ respectivement). Rappelons que bien que l'autre trithérapie à doses fixes VI-FF-UMEC avait été jugée efficiente au moment de son évaluation (INESSS 2018), une condition d'atténuation de son fardeau économique accompagnant la recommandation avait été émise. En effet, lors des travaux de l'INESSS (INESSS 2016) sur la pertinence clinique des médicaments en inhalation, certains des comparateurs avaient été jugés non efficients au prix de vente garanti soumis par les fabricants

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Préoccupations concernant l'usage des corticostéroïdes dans le traitement de la MPOC

Les CSI sont des anti-inflammatoires dont l'efficacité est démontrée. Toutefois, la pertinence de leur usage devrait faire l'objet d'une réévaluation régulière chez les patients atteints de MPOC sans composante asthmatique, en raison des effets indésirables qu'ils sont susceptibles de provoquer. En effet, il a été mis au jour dans plusieurs études que les CSI à fortes doses sont notamment associés à un risque accru de pneumonies, de diabète, d'ostéoporose et de fractures ainsi que de cataractes (Mattishent 2014, Suissa 2013). Cette préoccupation est réelle pour les patients avec MPOC légère à

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

modérée chez qui une monothérapie CSI est utilisée. Tous les guides (GOLD 2021, Bourbeau 2019) recommandent de ne pas utiliser les CSI en monothérapie chez les patients atteints de MPOC, contrairement aux patients avec asthme. D'où l'importance de procéder à des tests de spirométrie afin de porter un diagnostic adéquat.

Pour une population de patients avec une MPOC grave, la réduction d'exacerbations associée à une trithérapie contenant un CSI surpasse notamment, selon les experts, le risque d'effets indésirables accrus que représenterait le CSI. En effet, une MPOC grave entraîne un fardeau pour la personne qui en est atteinte et pour son entourage, et toute baisse des exacerbations a des répercussions positives sur les visites médicales, les hospitalisations et la qualité de vie.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription de l'association à doses fixes FOR-BUD-GLY pour le traitement de la MPOC modérée ou grave. Elle repose notamment sur des données provenant de la base de données IQVIA[MC]. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre d'ordonnances standardisées tous les 30 jours (3 ans)[a]	[redacted], [redacted] et [redacted]	474 025, 479 132 et 483 301
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'association FOR-BUD-GLY (sur 3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	4,1 %, 15,3 % et 22,6 %
Principale provenance de ces parts de marché	VI-FF-UMEC BALA-CSI + AMLA	VI-FF-UMEC BALA-CSI + AMLA BALA-AMLA + CSI
Prises de parts de marché aux trithérapies		
VI-FF-UMEC	[redacted] %	25 %
BALA-CSI + AMLA	[redacted] %	0 %
BALA-AMLA + CSI et BALA-CSI + AMLA	s. o.	75 %
Projections des parts de marché		
BALA-CSI + AMLA	Décroissante	Décroissante
BALA-AMLA + CSI	s. o.	Croissante
VI-FF-UMEC	Croissante	Croissante
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen de traitement par mois avec		
FOR-BUD-GLY	127 $	144 $
VI-FF-UMEC	132 $	150 $
Advair^{MC} Diskus^{MC} (BALA-CSI) + AMLA	142 à 145 $	173 $
Symbicort^{MC} Turbuhaler^{MC} (BALA-CSI) + AMLA	132 à 135 $	141 $
Breo^{MC} Ellipta^{MC} (BALA-CSI) + AMLA	131 à 134 $	170 $
Anoro^{MC} Ellipta^{MC} (BALA-AMLA) + CSI	s. o.	133 $
Ultibro^{MC} Breezhaler^{MC} (BALA-AMLA) + CSI	s. o.	148 $
Inspiolto^{MC} Respimat^{MC} (BALA-AMLA) + CSI	s. o.	130 $

AMLA : Antagoniste muscarinique à longue durée d'action; BALA : Agoniste β_2 à longue durée; BUD : Budésonide; CSI : Corticostéroïde inhalé; FF : Furoate de fluticasone; FOR : Formotérol; GLY : Glycopyrronium; s. o. : Sans objet; UMEC : Uméclidinium; VI : Vilantérol.

a Ce nombre est extrapolé à partir des ordonnances de bithérapies et de trithérapies remboursées par la RAMQ au cours des trois dernières années.

Selon le fabricant, des économies de [redacted] $ sont attendues sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'association FOR-BUD-GLY, et ce, dans l'hypothèse selon laquelle [redacted] ordonnances standardisées seraient remboursées au cours de ses années.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet de représenter adéquatement l'impact budgétaire attendu à la lumière des hypothèses formulées à l'égard du nombre d'ordonnances standardisées, de l'utilisation relative des comparateurs et des parts de marché attendues de l'association FOR-BUD-GLY. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées. Par ailleurs, l'INESSS a préféré recourir à l'utilisation des données médico-administratives

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

auxquelles il a accès et réalisé son propre modèle d'analyse à partir de celles-ci. Les différences entre les deux approches ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées plus bas.

- Provenance des parts de marché : Selon l'analyse du fabricant, les parts de marchés de l'association FOR-BUD-GLY proviendraient spécifiquement de la trithérapie VI-FF-UMEC et de l'association BALA-CSI + AMLA, en raison du faible nombre d'études comparant l'association BALA-AMLA + CSI à une trithérapie à un dispositif. Toutefois, selon les experts consultés, toutes les trithérapies à deux dispositifs semblent équivalentes en termes d'efficacité et d'innocuité. Il estime donc que les parts de marché proviendraient plutôt de la trithérapie VI-FF-UMEC et de l'ensemble des trithérapies obtenues à l'aide de deux dispositifs, soit les associations BALA-AMLA + CSI et BALA-CSI + AMLA.
- Coût moyen des traitements : Dans son analyse, le fabricant considère les coûts individuels des différentes combinaisons de BALA-CSI + AMLA. À partir des parts de marché estimées en considérant les statistiques de facturations de la RAMQ, l'INESSS se base plutôt sur un coût moyen pondéré des AMLA pris en association avec un BALA-CSI, ainsi qu'un coût moyen pondéré des CSI pris en association avec un BALA-AMLA. Ceux-ci ont ensuite été ajoutés au coût individuel des différentes bithérapies pour obtenir les coûts moyens des traitements.

Impacts budgétaires de l'inscription de Breztri[MC] Aerosphere[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement de la MPOC modérée ou grave (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a,b]	2 468 250 $	9 310 017 $	13 871 709 $	25 649 977 $
Ordonnances	19 435	73 307	109 554	201 968
IMPACT NET[a,c]				
RAMQ	-80 984 $	-318 591 $	-554 874 $	-954 449 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[d]		-926 663 $
		Scénario supérieur[e]		-1 272 587 $

MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique.

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance, tout comme les établissements de santé, si l'usage du médicament est requis lors d'une hospitalisation.

b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction des parts de marché (8, 12 et 18 % sur 3 ans).

e Les estimations tiennent compte du fait qu'après trois ans, le marché serait exclusivement occupé par Trelegy[MC] Ellipta[MC] et Breztri[MC] Aerosphere[MC].

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies de 954 449 $ sont attendues au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'association FOR-BUD-GLY. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle un total de 201 968 ordonnances standardisées seraient remboursées au cours de ces années.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Les principaux objectifs du traitement de la MPOC modérée à très grave sont de réduire le risque d'exacerbations et d'atténuer les symptômes.
- Les données cliniques de l'étude ETHOS démontrent que la trithérapie FOR-BUD-GLY est efficace pour prévenir les exacerbations et améliorer la fonction respiratoire. Son profil d'innocuité est acceptable et correspond à celui attendu de cette combinaison BALA-CSI-AMLA.
- Les données comparatives permettent de reconnaître une efficacité et une innocuité similaires entre la trithérapie à l'étude et celle déjà inscrite sur les listes des médicaments, soit celle composée de l'association à doses fixes VI-FF-UMEC (INESS 2018).
- Les experts estiment qu'il est souhaitable d'avoir plus d'un type d'inhalateur offrant une trithérapie à doses fixes; c'est pourquoi ils appuient l'inscription de l'association à doses fixes FOR-BUD-GLY, aérosol oral, sur les listes des médicaments.
- Le coût d'acquisition de l'association FOR-BUD-GLY est de 132 $ par mois. Il est inférieur à celui de l'association VI-FF-UMEC et de la plupart des trithérapies obtenues grâce à l'usage de deux dispositifs.
- Le remboursement de 201 968 ordonnances engendrerait des économies de 950 000 $ sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de l'association FOR-BUD-GLY.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire l'association formotérol-budésonide-glycopyrronium (FOR-BUD-GLY) à doses fixes sur les listes des médicaments pour le traitement de la MPOC modérée à très grave.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Les résultats de l'étude ETHOS démontrent que la réduction des exacerbations modérées ou graves observée avec la trithérapie FOR-BUD-GLY est cliniquement significative par rapport à celle de ces comparateurs.
- Les données d'une comparaison indirecte permettent de reconnaître une efficacité et une innocuité similaires entre les trithérapies à doses fixes FOR-BUD-GLY et VI-FF-UMEC. Sur la base des résultats obtenus dans une méta-analyse, une efficacité et une innocuité similaires semblent plausibles entre les trithérapies à doses fixes ou non.
- La trithérapie FOR-BUD-GLY représente une nouvelle option thérapeutique avec un dispositif au mécanisme différent de celui de l'association VI-FF-UMEC.
- L'association FOR-BUD-GLY a un coût de traitement mensuel inférieur à celui de l'ensemble des autres trithérapies, y compris celles constituées de ses composantes servies en deux inhalateurs, et ce, pour une efficacité et une innocuité jugées comparables. Bien qu'il ressorte de cette analyse qu'elle est une thérapie jugée efficiente, il convient de noter que, lors des travaux de l'INESSS (2016) sur la pertinence clinique des médicaments en inhalation, certains des comparateurs avaient été jugés non efficients au prix de vente garanti soumis par les fabricants.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Son inscription serait associée à des économies sur le budget de la RAMQ sur trois ans.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'association FOR-BUD-GLY pour le traitement de la MPOC modérée ou grave constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis soumis par les fabricants et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles concernant Trelegy[MC] Ellipta[MC] et les autres trithérapies disponibles en deux dispositifs. Un rabais ou une ristourne sur ces médicaments réduirait l'efficience de l'association FOR-BUD-GLY ou la rendrait inefficiente, selon le cas. L'analyse d'impact budgétaire serait également défavorablement influencée.

Trelegy[MC] Ellipta[MC]

Dans un souci de concordance, si Breztri[MC] Aerosphere[MC] est inscrit sur les listes des médicaments, il est recommandé de modifier l'indication reconnue pour le paiement de Trelegy[MC] Ellipta[MC] (Vilantérol [trifénatate de]/fluticasone [furoate de]/ uméclidinium [bromure d']), l'indication proposée est la suivante :

- pour le traitement d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée ou grave, chez des personnes :

  - ayant présenté au moins deux exacerbations des symptômes de la maladie dans la dernière année, en dépit de l'utilisation régulière en inhalation de deux bronchodilatateurs à longue action en association. Par exacerbation, on entend une aggravation soutenue et répétée des symptômes qui nécessite une intensification du traitement pharmacologique, comme l'ajout de corticostéroïdes oraux, une visite médicale précipitée ou une hospitalisation;
    ou
  - ayant présenté dans la dernière année au moins une exacerbation des symptômes de la maladie ayant nécessité une hospitalisation, en dépit de l'utilisation régulière en inhalation de deux bronchodilatateurs à longue action en association;
    ou
  - dont la maladie est associée à une composante asthmatique démontrée par des éléments définis par une histoire d'asthme ou d'atopie pendant l'enfance ou une éosinophilie sanguine élevée, ou une amélioration du VEMS après bronchodilatateurs d'au moins 12 % et 200 ml, et dont les symptômes ne sont pas bien contrôlés par l'association d'un agoniste β_2 à longue action et d'un corticostéroïde en inhalation;
    ou
  - qui reçoivent déjà un agoniste β_2 à longue action, un antimuscarinique à longue action ainsi qu'un corticostéroïde en inhalation depuis un an ou moins.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

L'autorisation initiale est **donnée** pour une durée maximale de 12 mois.

Lors de la demande subséquente, le médecin devra fournir la preuve d'une amélioration des symptômes de la maladie.

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 100 mcg de furoate de fluticasone.

~~Il est à noter que cette association ne doit pas être utilisée en concomitance avec un agoniste β_2 à longue action, un antimuscarinique à longue action ou un corticostéroïde inhalé, utilisé seul ou en association~~.
Il est à noter que la triple thérapie dans un seul dispositif permet de remplacer l'utilisation concomitante d'un β2 à longue action, d'un antimuscarinique à longue action et d'un corticostéroïde inhalé.

- pour le traitement d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée ou grave, chez des personnes qui reçoivent déjà un agoniste β_2 à longue action, un antimuscarinique à longue action ainsi qu'un corticostéroïde en inhalation depuis plus d'un an.

  Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 100 mcg de furoate de fluticasone.

  ~~Il est à noter que cette association ne doit pas être utilisée en concomitance avec un agoniste β_2 à longue action, un antimuscarinique à longue action ou un corticostéroïde inhalé, utilisé seul ou en association~~.
  Il est à noter que la triple thérapie dans un seul dispositif permet de remplacer l'utilisation concomitante d'un β2 à longue action, d'un antimuscarinique à longue action et d'un corticostéroïde inhalé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **AstraZeneca Canada (AZC) Inc**. Monographie de produit Breztri[MC] Aerosphere[MC]. Mississauga; juillet 2020.
- **Bogart M, Stanford RH, Laliberté F, et coll**. Medication adherence and persistence in chronic obstructive pulmonary disease patients receiving triple therapy in a USA commercially insured population. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2019;14:343-52.
- **Bourbeau J, Bhutani M, Hernandez P, et coll**. Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline on pharmacotherapy in patients with COPD – 2019 update of evidence. Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine 2019;3:210-32.
- **Canadian Institute for Health Information(CIHI)**. Inpatient Hospitalization, Surgery and Newborn Statistics, 2018–2019. Ottawa, ON: CIHI; 2020.
- **Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, et coll**. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2018;6(10):747-58.
- **Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD (2021 GOLD Report)**. Disponible à https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021- v1.0-16Nov20_WMV.pdf.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Haidl P, Heindl S, Siemon K et coll**. Inhalation device requirements for patients' inhalation maneuvers. Respir Med 2016;118:65-75.
- **Hanania NA, Tashkin DP, Kerwin EM, et coll.** Long-term safety and efficacy of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler using novel Co-Suspension™ Delivery Technology in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med 2017;126:105-15.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Trelegy[MC] Ellipta[MC]- Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Québec,Qc: INESSS;2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2018/TrelegyEllipta_2018_08.pdf.
- **Lipson DA, Barnhart F, Brealey N et coll. IMPACT Investigators.** Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. N Engl J Med 2018;378(18):1671-80.
- **Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, et coll.** Efficacy and Safety of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler Formulated Using Co-Suspension Delivery Technology in Patients With COPD. Chest 2017;151(2):340-57.
- **Mattishent K, Thavarajah M, Blanco P, et coll.** Meta-Review: Adverse effects of inhaled corticosteroids relevant to older patients. Drugs 2014,74(5):539-47.
- **Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et coll. ETHOS Investigators.** Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. N Engl J Med 2020;383(1):35-48.
- **Suissa S, Patenaude V, Lapi F, et coll.** Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. Thorax 2013;68:1029-36.
- **Surveillance de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)** : prévalence, incidence et mortalité au Québec de 2001 à 2011. 25 avril 2017. Disponible à : https://http://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2232_surveillance_maladie_pulmonaire_obstructive_chronique.pdf

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).