

TUDORZA^{MC} GENUAIR^{MC} – Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

FÉVRIER 2014

Marque de commerce : Tudorza Genuair

Dénomination commune : Aclidinium (bromure d')

Fabricant : Almirall

Forme : Poudre pour inhalation avec applicateur

Teneur : 400 mcg

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'aclidinium est un anticholinergique à longue durée d'action (ACLA). Il est indiqué comme « traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), y compris la bronchite chronique et l'emphysème ». Deux autres ACLA indiqués dans le traitement de la MPOC sont inscrits sur les listes de médicaments, soit le tiotropium (Spiriva^{MC}) et le glycopyrronium (Seebri Breezhaler^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Tudorza^{MC} Genuair^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études ATTAIN (Jones 2012), ACCORD COPD I (Kerwin 2012) et son étude de prolongation de 52 semaines (D'Urzo 2013) ainsi que celle de Beier (2013) et la méta-analyse de Karabis (2013) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Par ailleurs, la publication de Van der Palen (2013) est retenue pour l'évaluation du dispositif d'administration Genuair^{MC}, un inhalateur multidose à poudre sèche. Les études de Jones et de Kerwin comparent l'efficacité et l'innocuité, par rapport au placebo, de l'aclidinium à la teneur de 200 mcg et 400 mcg, inhalé 2 fois par jour; l'évaluation de la valeur thérapeutique ne portera que sur la teneur approuvée par Santé Canada, soit celle de 400 mcg.

L'étude de Jones est un essai multicentrique à répartition aléatoire, réalisé à double insu et en groupes parallèles d'une durée de 24 semaines. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'aclidinium, à la dose de 400 mcg, inhalé deux fois par jour, à celle d'un placebo. Les participants ont 40 ans ou plus et souffrent d'une MPOC d'intensité modérée à grave, caractérisée par une mesure du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) comprise entre 30 % et 79 % de la valeur prédite, selon les critères *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD). Le paramètre d'évaluation principal est le VEMS de fin de dose mesuré avant l'administration matinale du médicament. L'étude de Kerwin présente un devis et des paramètres d'évaluation semblables à ceux de l'étude de Jones, mais sa durée est de 12 semaines. Les principaux résultats de ces essais sont présentés dans le tableau ci-dessous.

| |
|---|
| <p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p> |
|---|

Principaux résultats des études de Kerwin (2012) et de Jones (2012)

| Paramètres d'évaluation | ACCORD COPD I (Kerwin 2012) Résultats à 12 semaines | | | ATTAIN (Jones 2012) Résultats à 24 semaines | | |
|--|--|----------------------|--|--|----------------------|--|
| | Acélinium 400 mcg (n = 190) | Placebo (n = 186) | Différence ou rapport (valeur p) | Acélinium 400 mcg (n = 272) | Placebo (n = 276) | Différence ou rapport (valeur p) |
| PARAMÈTRE PRINCIPAL | | | | | | |
| Variation du VEMS de fin de dose ^a (ml) | 99 | -25 | 124 (p < 0,0001) | 55 | -73 | 128 (p < 0,0001) |
| PARAMÈTRES SECONDAIRES | | | | | | |
| Variation du VEMS maximal ^b (ml) | ■ | ■ | 192 (p < 0,0001) | 231 | 22 | 209 (p < 0,0001) |
| Variation du score au SGRQ ^c | ■ | ■ | -2,5 (p = 0,019) | -7,4 | -2,8 | -4,6 (p < 0,0001) |
| Réponse selon le SGRQ ^d | 44% | 36 % | ■ ^e (p = 0,139) | 57,3 % | 41 % | 1,87 ^e (p < 0,001) |
| Variation du score TDI ^f | ■ | ■ | ■ ^e 1 | 1,9 | 0,9 | 1,0 (p < 0,001) |
| Réponse selon le TDI ^g | 48 % | 33 % | ■ ^e | 56,9 % | 45,5 % | 1,68 ^e (p < 0,01) |
| Traitement de secours ^h | n.d. | n.d. | -0,9 (p < 0,0001) | ■ | ■ | -0,95 (p < 0,0001) |
| Exacerbations ⁱ | 0,41 | 0,79 | 0,52 ^j (p = 0,009) | 0,4 | 0,6 | 0,67 ^j (p < 0,05) |

a Volume expiratoire maximal en une seconde. Une augmentation de 100 ml représente une amélioration cliniquement significative.

b Volume expiratoire maximal en une seconde mesuré au cours des trois heures suivant l'administration matinale du médicament.

c Le *St George's Respiratory Questionnaire* mesure la qualité de vie liée à la santé en général et à des domaines spécifiques de la MPOC. Une diminution de quatre points représente une réponse cliniquement significative.

d Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse clinique minimale au SGRQ

e Rapport de cote

f Le *Transition Dyspnoea Index* quantifie l'essoufflement ressenti lors des activités quotidiennes sur une échelle de -9 à 9. Une augmentation de 1 unité représente une réponse cliniquement significative.

g Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse clinique significative selon le TDI

h Variation du nombre d'inhalations quotidiennes de médicaments de secours (salbutamol ou albutérol)

i Rapport de fréquence d'exacerbations par patient-année

j Ratio du taux d'exacerbations par rapport au placebo

n.d. Résultat non disponible

Les résultats de ces études démontrent que l'effet bronchodilatateur de l'acélinium administré à raison de 400 mcg deux fois par jour est cliniquement significatif et supérieur à celui du placebo. La qualité méthodologique de ces études est jugée acceptable, mais la courte durée d'évaluation fait en sorte qu'il est difficile de tirer des conclusions à long terme. De plus, bien que dans les groupes recevant l'acélinium une réduction du taux d'exacerbations ait été observée, ces études n'étaient pas conçues de façon à mesurer l'effet du traitement sur leur fréquence ni sur leur intensité. Par ailleurs, aucune donnée n'est disponible pour évaluer l'effet de l'acélinium sur la fréquence des hospitalisations associées à une exacerbation grave de la MPOC.

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

L'étude de prolongation de l'étude ACCORD COPD I (D'Urzo) réalisée à double insu compare l'efficacité sur la fonction pulmonaire et l'innocuité de l'aclidinium, administré à la dose de 400 mcg deux fois par jour pendant 52 semaines, à celles de la dose de 200 mcg. Ses résultats semblent indiquer un maintien de l'efficacité bronchodilatatrice à long terme, observation qui ne peut être confirmée en l'absence d'un groupe contrôle. Toutefois, les résultats de cet essai révèlent que l'aclidinium est bien toléré jusqu'à 52 semaines.

L'étude de Beier est une étude prospective, multicentrique, d'une durée de six semaines, à répartition aléatoire, réalisée à double insu, à double placebo et en groupes parallèles. Elle a pour but de comparer l'efficacité bronchodilatatrice sur 24 heures de l'aclidinium, administré à raison de 400 mcg deux fois par jour, à celle d'un placebo et du tiotropium administré à la dose de 18 mcg une fois par jour, et ce, chez des patients atteints de MPOC modérée à grave. Le paramètre d'évaluation principal, mesuré à la fin de l'étude, est l'aire sous la courbe du VEMS normalisé sur la période de 24 heures suivant l'administration matinale du médicament. Les résultats montrent qu'après six semaines de traitement :

- L'amélioration du paramètre principal par rapport au placebo est de 150 ml (IC95 % : 94 à 205; $p < 0,0001$) dans le groupe recevant l'aclidinium et de 140 ml (IC95 % : 83 à 196; $p < 0,0001$) dans le groupe recevant le tiotropium; la différence entre les deux traitements actifs n'est pas statistiquement significative (IC95 % : -36 à 56).
- L'amélioration de la fonction pulmonaire mesurée par le VEMS et la capacité vitale forcée est statistiquement significative par rapport au placebo, tant pour l'aclidinium que pour le tiotropium; aucune différence significative n'a été observée entre les deux traitements actifs.
- La réduction du score obtenu au questionnaire EXACT-RS (*Exacerbations of chronic pulmonary disease tool – respiratory symptoms*) est statistiquement significative par rapport au placebo tant pour l'aclidinium que pour le tiotropium; la différence entre les deux traitements actifs n'est pas statistiquement significative.

Les résultats de cette étude laissent supposer que l'aclidinium pourrait avoir une efficacité et un profil d'innocuité semblables à ceux du tiotropium. Ils donnent à penser que l'aclidinium pourrait concourir à réduire les symptômes d'exacerbations de la MPOC. L'incidence d'effets indésirables est similaire dans les groupes recevant l'aclidinium, le tiotropium et le placebo. La rhinopharyngite et les céphalées sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les groupes recevant un traitement actif. La fréquence des effets indésirables anticholinergiques est faible dans tous les groupes. Cette observation infirme l'hypothèse selon laquelle l'aclidinium, étant rapidement hydrolysé en métabolites inactifs dans le plasma, causerait moins d'effets indésirables de cette nature que le tiotropium. Par ailleurs, bien que cette étude soit de qualité méthodologique acceptable, sa courte durée ainsi que l'utilisation d'un outil non validé pour mesurer la réduction des exacerbations en limite la portée.

Afin de mieux apprécier l'efficacité de l'aclidinium comparativement au glycopyrronium et au tiotropium, la méta-analyse en réseau de Karabis a été évaluée. Elle inclut 21 études d'une durée minimale de 12 semaines, comportant au moins un bras placebo et, dans quelques cas, un bras avec un comparateur actif. Les paramètres évalués sont le VEMS de fin de dose, le score focal de dyspnée (Transition Dyspnoea Index) ainsi que la variation du score au St-George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), par rapport aux valeurs obtenues avec le placebo. Les études concernant l'aclidinium sont celles examinées dans la présente évaluation. Les résultats de la méta-analyse, obtenus à 12 et 24 semaines, ne révèlent aucune différence

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

statistiquement significative entre l'aclidinium, le tiotropium et le glycopyrronium, que ce soit concernant l'efficacité sur la fonction pulmonaire ou la qualité de vie.

L'étude de Van der Palen démontre la préférence des sujets pour l'inhalateur Genuair^{MC} par rapport au Handihaler^{MC}, le dispositif d'administration du tiotropium, dans une proportion de 79,1 % contre 20,9 % ($p < 0,0001$). Les éléments ayant contribué à cette préférence sont notamment la facilité d'utilisation, une bonne préhension et l'assurance d'une administration appropriée pour le patient. La proportion de patients ayant fait au moins une erreur critique avec Genuair^{MC} est moins importante qu'avec Handihaler^{MC} (10,5 % contre 26,7 %, $p < 0,0001$). De fait, l'inhalateur Handihaler^{MC} nécessite que chaque dose de médicament contenue dans une capsule y soit chargée manuellement. Quant à l'inhalateur Genuair^{MC}, il contient la totalité des 60 doses mensuelles, ce qui réduit le nombre de manipulations ainsi que le risque d'erreurs dont l'incidence peut être importante chez certaines personnes, notamment celles qui présentent des troubles de dextérité ou de cognition.

En conclusion, les résultats de la documentation analysée démontrent que l'aclidinium, administré à raison d'une inhalation de 400 mcg deux fois par jour, est plus efficace qu'un placebo pour améliorer la fonction respiratoire. Ses effets sur la qualité de vie et la dyspnée persistent jusqu'à 52 semaines de traitement. Les résultats d'études indiquent que l'efficacité de l'aclidinium pourrait être semblable à celle du tiotropium et du glycopyrronium. De plus, puisque l'utilisation de l'inhalateur Genuair^{MC} nécessite moins de manipulations que ses comparateurs, Tudorza^{MC} pourrait constituer une option intéressante, en dépit de son administration biquotidienne. Ainsi, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de l'aclidinium pour le traitement des personnes souffrant de MPOC modérée ou grave.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le coût mensuel de traitement avec l'aclidinium, à la dose de 400 mcg deux fois par jour, est d'environ 53 \$. Il est identique à celui du glycopyrronium à la dose de 50 mcg une fois par jour, tandis que celui du tiotropium, à la dose quotidienne de 18 mcg, est de 63 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée qui compare l'aclidinium au glycopyrronium et au tiotropium, chez des patients souffrant de MPOC modérée ou grave, est évaluée. L'analyse présente les caractéristiques suivantes :

- des données relatives à l'efficacité, au profil d'innocuité et aux taux d'abandons des traitements tirées d'une méta-analyse non publiée;
- un horizon temporel d'un an;
- une perspective d'un ministère de la santé dans laquelle les coûts des visites médicales, des tests de laboratoire, des études fonctionnelles, des médicaments et des services professionnels du pharmacien qui y sont inhérents, sont considérés, de même que les coûts des pharmacothérapies subséquentes requises en raison de l'abandon du premier traitement.

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

Analyse de minimisation des coûts comparant l'aclidinium au tiotropium et au glycopyrronium pour le traitement de la MPOC modérée ou grave chez l'adulte

| Bronchodilatateur (ACLA) ^a | Posologie quotidienne recommandée | Coût annuel | |
|--|-----------------------------------|------------------------|-----------------------------|
| | | Fabricant ^b | INESSS ^c |
| Aclidinium (Tudorza ^{MC} Genuair ^{MC}) | 400 mcg deux fois par jour | ■ \$ | 646,05 \$ (1,77 \$/jour) |
| Glycopyrronium (Seebr ^{MC} Breezhaler ^{MC}) | 50 mcg une fois par jour | ■ \$ | 646,05 \$ (1,77 \$/jour) |
| Tiotropium (Spiriva ^{MC} HandiHaler ^{MC}) | 18 mcg une fois par jour | ■ \$ | 766,50 \$ (2,10 \$/jour) |

a Anticholinergique à longue durée d'action

b Coût incluant celui des visites médicales, des tests de laboratoire, des études fonctionnelles, des médicaments et des services professionnels du pharmacien de même que les coûts des pharmacothérapies subséquentes

c Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* de juin 2013 ou selon le prix soumis par le fabricant, excluant celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant n'a pas été retenue, car elle est fondée sur l'hypothèse que l'aclidinium présente un meilleur profil d'innocuité que ses comparateurs et qu'un pourcentage plus faible de patients abandonnent leur traitement. Sur la base de l'ensemble des données évaluées, l'INESSS estime que l'efficacité et l'innocuité de l'aclidinium sont semblables à celles du tiotropium et du glycopyrronium et considère donc qu'une analyse de minimisation des coûts comparant seulement le coût d'acquisition des médicaments est préférable. Ainsi, le coût annuel de traitement avec l'aclidinium est inférieur à celui du tiotropium d'environ 120 \$ par année et il est identique à celui du glycopyrronium. Par conséquent, l'INESSS juge que l'aclidinium satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant soumet une analyse d'impact budgétaire basée sur l'historique des demandes de remboursement du ■■■■■. Il estime que le marché croît de ■■■ % annuellement et que l'arrivée de l'aclidinium ■■■■■ de celui-ci. À l'aide de statistiques, un coût mensuel moyen par ordonnance de ■■■■■ a été calculé et considéré dans l'analyse. Il est prévu que l'aclidinium prendrait des parts de marché de ■■■ % la première année, de ■■■ % la deuxième année et de ■■■ % la troisième année, provenant ■■■■■.

Impact budgétaire net de l'inscription de Tudorza^{MC} Genuair^{MC} sur la *Liste de médicaments*

| Scénarios | | An 1 | An 2 | An 3 | Total |
|------------------------|------------------------|--|-------------|-------------|-------------|
| Fabricant ^a | RAMQ | ■ \$ | ■ \$ | ■ \$ | ■ \$ |
| | Analyse de sensibilité | Pour trois ans, économies les plus faibles | | | ■ \$ |
| | | Pour trois ans, économies les plus élevées | | | ■ \$ |
| INESSS ^b | RAMQ | -137 555 \$ | -291 283 \$ | -461 185 \$ | -890 023 \$ |

a Estimation excluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien

b Estimation incluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût moyen des services professionnels du pharmacien

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

Les constats de l'INESSS sur le marché des ACLA, basés sur les données de facturation de la RAMQ, diffèrent de ceux du fabricant. De plus, les prévisions présentées par ce dernier sont jugées optimistes. Par conséquent, l'INESSS a réalisé une estimation d'impact budgétaire basée sur les nouvelles hypothèses suivantes :

- une croissance du marché revue à la baisse par rapport à celle du fabricant;
- des parts de marché plus faibles pour l'aclidinium;
- des parts de marché différentes pour le glycopyrronium.

Ainsi, l'INESSS estime que le budget de la RAMQ pourrait bénéficier d'économies d'environ 890 000 \$ pour les trois années suivant l'inscription de Tudorza^{MC} Genuair^{MC}.

Outre les considérations et les éléments d'information présentés précédemment, aucun autre point n'a été retenu.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- L'effet de l'aclidinium sur la fonction pulmonaire et la qualité de vie est supérieur à celui du placebo et pourrait être semblable à celui du tiotropium et du glycopyrronium.
- L'inhalateur à poudre sèche Genuair^{MC} nécessite moins de manipulations que ses comparateurs; Tudorza^{MC} pourrait alors constituer une option intéressante, notamment pour les personnes éprouvant des problèmes de motricité fine et dont le traitement n'est pas optimal en raison des difficultés d'administration de leur ACLA, en dépit d'une administration biquotidienne.
- Le coût annuel de traitement avec l'aclidinium est moins élevé que celui du tiotropium d'environ 120 \$ et il est identique à celui du glycopyrronium.
- Le budget de la RAMQ pourrait bénéficier d'économies d'environ 890 000 \$ pour les trois années suivant l'inscription de Tudorza^{MC} Genuair^{MC}.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Tudorza^{MC} Genuair^{MC} sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Beier J, Kirsten AM, Mrüz R, et coll.** Efficacy and safety of acclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week, randomized, controlled Phase IIIb study. *COPD*. 2013;10(4):511-22.
- **D'Urzo A, Kerwin E, Rennard S, et coll.** One-year extension study of ACCORD COPD I: safety and efficacy of two doses of twice-daily acclidinium bromide in patients with COPD. *COPD*. 2013;10(4):500-10.
- **Jones PW, Singh D, Bateman ED, et coll.** Efficacy and safety of twice-daily acclidinium bromide in COPD patients: the ATAIN study. *Eur Respir J* 2012;40(4):830-6.
- **Karabis A, Lindner L, Mocarski M et coll.** Comparative efficacy of acclidinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:405-23.
- **Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, et coll.** Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily acclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD*. 2012;9(2):90-101.
- **Van der Palen Job, Ginko T, Kroker A et coll.** Preference, satisfaction and errors with two dry powder inhalers in patients with COPD. *Expert op on drug delivery* 2013;10(8):1023-31.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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