

**FORADIL^{MC} AEROLIZER^{MC}, ONBREZ^{MC} BREEZHALER^{MC}, SEREVENT^{MC},
SEREVENT^{MC} DISKUS^{MC} ET SEREVENT^{MC} DISKHALER^{MC} – Maladie pulmonaire
obstructive chronique (MPOC)**

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Foradil Aerolizer
Dénomination commune : Formotérol (fumarate de)
Fabricant : Novartis
Forme : Poudre pour inhalation
Teneur : 12 mcg par capsule

Avis de maintien d'inscription aux listes des médicaments

Marque de commerce : Onbrez Breezhaler
Dénomination commune : Indacatérol (maléate d')
Fabricant : Novartis
Forme : Poudre pour inhalation avec applicateur
Teneur : 75 mcg par capsule

Avis de maintien d'inscription aux listes des médicaments

Marques de commerce : Serevent, Serevent Diskus et Serevent Diskhaler
Dénomination commune : Salmétérol (xinafoate de)
Fabricant : GSK
Forme : Poudre pour inhalation
Teneur : 50 mcg par coque

Avis de transfert à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments – À moins que certaines conditions soient respectées

RECOMMANDATION - Foradil^{MC} Aerolizer^{MC}

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de maintenir l'inscription de Foradil^{MC} Aerolizer^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).

<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 Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

RECOMMANDATION - Onbrez^{MC} Breezhaler^{MC}

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de maintenir l'inscription d'Onbrez^{MC} Breezhaler^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien de la MPOC.

RECOMMANDATION - Serevent^{MC}, Serevent^{MC} Diskhaler^{MC} et Serevent^{MC} Diskus^{MC}

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de transférer Serevent^{MC}, Serevent^{MC} Diskhaler^{MC} et Serevent^{MC} Diskus^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments, selon l'indication reconnue pour le paiement proposée, à moins que la condition suivante soit respectée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) chez les personnes :
 - qui ne tolèrent pas un autre agoniste β_2 à longue durée d'action (BALA);
ou
 - pour qui l'utilisation d'un dispositif autre que le Diskhaler^{MC} ou le Diskus^{MC} est inappropriée en raison de limitations physiques ou cognitives.

Toutefois, le salmétérol demeure couvert par le régime général d'assurance médicaments pour les personnes assurées ayant utilisé ce médicament au cours des 12 mois précédant le XX 2016.

- ◆ pour le traitement de l'asthme.

Toutefois, le salmétérol demeure couvert par le régime général d'assurance médicaments pour les personnes assurées ayant utilisé ce médicament au cours des 12 mois précédant le XX 2016.

Évaluation

Des travaux d'évaluation des médicaments en inhalation orale, utilisés en monothérapie ou en association, indiqués pour le traitement de la MPOC, ont été déployés dans le but d'apprécier la pertinence des interventions pharmaceutiques remboursées par le régime général d'assurance médicaments. En effet, en raison de ressources financières limitées, il est important de garantir à la population un accès raisonnable et équitable aux médicaments. À cette fin, un groupe d'experts a été formé. Il est composé de pneumologues, de médecins de famille, de pharmaciens, d'une inhalothérapeute et d'une infirmière, dont la pratique est axée sur le traitement des patients atteints de cette maladie. Ce chantier sur la pertinence clinique des

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).

médicaments en inhalation concerne ceux inscrits sur les listes des médicaments ainsi que ceux en cours d'évaluation.

DESCRIPTION DES MÉDICAMENTS

Le formotérol, l'indacatérol et le salmétérol sont des agonistes β_2 à longue durée d'action (BALA). La stimulation des récepteurs β_2 engendre une bronchodilatation et une diminution de la résistance à l'intérieur des voies respiratoires. La durée d'action des BALA varie de 12 heures à 24 heures selon le médicament. Ils sont indiqués, entre autres, pour le traitement d'entretien à long terme de la MPOC, y compris la bronchite chronique et l'emphysème. Actuellement, le formotérol (Foradil^{MC} Aerolizer^{MC}), l'indacatérol (Onbrez^{MC} Breezhaler^{MC}) et le salmétérol (Serevent^{MC}, Serevent^{MC} Diskhaler^{MC} et Serevent^{MC} Diskus^{MC}) sont inscrits sur les listes des médicaments sans restriction. Il est à noter que le formotérol commercialisé sous le nom d'Oxeze^{MC} Turbuhaler^{MC} ne fait pas l'objet des présents travaux puisqu'il n'est pas indiqué pour le traitement de la MPOC.

BREF HISTORIQUE

Foradil^{MC} Aerolizer^{MC}

Juillet 1997 [Avis d'inscription aux listes des médicaments](#)

Onbrez^{MC} Breezhaler^{MC}

Octobre 2012 [Avis de refus](#)

Février 2013 [Avis d'inscription aux listes des médicaments](#)

Serevent^{MC} et Serevent^{MC} Diskhaler^{MC}

Janvier 1996 [Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception](#)

Janvier 1997 [Avis de transfert à la section régulière des listes des médicaments](#)

Serevent^{MC} Diskus^{MC}

Avril 1998 Avis d'inscription aux listes des médicaments

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La MPOC est une maladie respiratoire chronique et irréversible qui se caractérise par une lente et graduelle détérioration de la fonction respiratoire provoquée par l'obstruction progressive des voies respiratoires, l'hyperinflation pulmonaire et des exacerbations. Les principaux symptômes de la maladie sont l'essoufflement, la toux et la production accrue d'expectorations (GOLD 2015). Quelques maladies pulmonaires sont associées à la MPOC; les plus courantes étant la bronchite chronique et l'emphysème. Le tabagisme est à l'origine d'environ 80 % à 90 % des cas de MPOC. Parmi les autres causes possibles, mentionnons la fumée secondaire, la pollution atmosphérique, l'exposition professionnelle à certains polluants, les antécédents d'infections pulmonaires dans l'enfance et une prédisposition génétique (Postma 2015).

La prévalence de la MPOC dans le monde est estimée entre 4 % et 10 % et l'incidence varie généralement entre 2 cas et 10 cas par 1 000 personnes-année selon la définition de la maladie, la méthode employée pour poser un diagnostic, la population étudiée et l'année de

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 (Atsou 2011, Dang-Tan 2015, Rycroft 2012). Au Canada, on estime qu'environ le quart des adultes de plus de 39 ans développeront une MPOC au cours de leur vie (Gershon 2011). La prévalence est un peu plus élevée chez les hommes que chez les femmes. De plus, elle augmente avec l'âge et atteint son apogée après 75 ans (Gershon, Rycroft). Actuellement, la MPOC est la quatrième cause la plus importante de décès, derrière les maladies cardiaques, le cancer et les accidents vasculaires cérébraux. D'ici l'an 2025 toutefois, la MPOC devrait constituer la troisième cause de décès au Canada et dans le monde (López-Campos 2015, Rycroft).

Il n'existe pas de traitement permettant de guérir cette maladie. L'arrêt tabagique permet de diminuer sa progression. Le traitement de la MPOC est donc symptomatique et vise principalement la réduction des symptômes et l'amélioration de la qualité de vie. Les bronchodilatateurs à courte action (agoniste β_2 et antimuscarinique) peuvent être utilisés chez les personnes ayant une forme plus légère de la maladie ou à titre de traitement de secours. Selon plusieurs sociétés savantes (recommandations, prises de position, lignes directrices), les bronchodilatateurs à longue action (BALA et antimuscarinique à longue action [AMLA]) sont la pierre angulaire du traitement pharmacologique de la MPOC (Criner 2015, GOLD 2015, Kankaanranta 2015, O'Reilly 2010, Qaseem 2011). 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. Ils devraient être le traitement pharmacologique de prédilection chez les patients atteints d'une MPOC qui présentent des symptômes continus et une obstruction des voies respiratoires modérée ou grave. Le choix entre un BALA ou un AMLA est notamment effectué en fonction de la condition médicale du patient, de sa réponse et de sa tolérabilité au produit. Lorsque l'utilisation de l'une de ces deux classes de médicaments en monothérapie ne procure pas d'amélioration suffisante, leur prise combinée sous forme d'une association libre ou à doses fixes est une option de traitement. Chez les patients présentant des exacerbations modérées ou graves fréquentes de la maladie malgré un traitement continu avec des bronchodilatateurs, une association à dose fixe BALA/CSI peut être envisagée (Criner, GOLD). Malgré cela, l'essoufflement peut limiter les patients atteints de MPOC dans leurs activités quotidiennes. Afin d'éviter l'inconfort et l'anxiété que l'essoufflement peut générer, ces patients peuvent diminuer progressivement l'intensité de leurs activités, ce qui pourrait les entraîner dans une spirale de déconditionnement cardiovasculaire et musculaire. Pour contrecarrer cette situation, un programme d'exercice et de réadaptation est recommandé afin de réduire les symptômes à l'effort et ainsi améliorer la qualité de vie. Un tel programme est donc indiqué chez tous les patients atteints de MPOC présentant des symptômes limitatifs malgré un traitement médical optimal (GOLD).

Seuil de pertinence clinique des mesures d'évaluation

La MPOC est une maladie irréversible dont la prise en charge a pour objectif une meilleure gestion des symptômes grâce à différents traitements et initiatives ainsi que l'amélioration ou le maintien de la qualité de vie. Les valeurs spirométriques telles que le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) permettent de mesurer la fonction pulmonaire et de confirmer le diagnostic de la MPOC. Cependant, ces valeurs sont d'utilité limitée pour évaluer le degré de dyspnée ainsi que la qualité de vie des patients (GOLD, Qaseem). D'autres paramètres d'évaluation sont utilisés à cette fin tels que l'indice transitionnel de dyspnée (*Transition Dyspnoea Index*, TDI) (Mahler 2005) qui quantifie l'essoufflement ressenti lors des activités quotidiennes et le questionnaire respiratoire du St-George's hospital (*St George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) (Jones 2005) qui mesure la qualité de vie liée à la santé en général et à

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).

des domaines spécifiques de la MPOC. Notons que ces tests sont reconnus et validés. Afin d'assurer une concordance au sein des travaux actuels, les membres du groupe d'experts se sont prononcés sur les seuils de pertinence clinique. Au regard de l'ensemble des produits évalués, voici les recommandations émises :

Seuil de pertinence clinique des mesures d'évaluation selon Jones (2014)

Paramètre	Seuil de pertinence clinique
Volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) minimal ^a	100 ml
Indice de dyspnée de transition (<i>Transition Dyspnoea Index</i> , TDI) ^b	1 unité
Questionnaire respiratoire du St George's hospital (<i>St George's Respiratory Questionnaire</i> , SGRQ) ^c	4 unités

a Ce paramètre est mesuré en période de creux.

b Cet indice quantifie l'essoufflement ressenti lors des activités quotidiennes sur une échelle de -9 à 9.

c Ce questionnaire mesure la qualité de vie liée à la santé en général et à des domaines spécifiques de la MPOC sur une échelle de 0 à 100 unités. Une diminution des unités indique une amélioration de la qualité de vie.

- Le VEMS minimal, le TDI et le SGRQ constituent les paramètres d'évaluation les plus significatifs et les plus couramment utilisés dans l'évaluation de ces médicaments.
- Bien qu'il ait des limites métrologiques et des doutes quant à sa représentativité ou sa signification clinique, le VEMS minimal constitue le paramètre ayant le plus de poids dans l'évaluation des bronchodilatateurs.
- Une différence de 100 ml au VEMS minimal est attendue entre un médicament actif et le placebo pour être jugée cliniquement significative. Quoique controversée, une différence moindre d'environ 60 ml est cependant acceptée entre une association et une seule de ses composantes. Ces différences ne peuvent pas être interprétées dans l'absolu, considérant les lacunes méthodologiques des études et les limites métrologiques propres aux instruments, et doivent être appréciées avec prudence.
- Considérant les limites précitées, il appert prudent, prenant toujours en considération le bien-être des patients et l'objet du régime général, de procéder à une évaluation holistique des données soumises. À cet égard, il est important 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.

Au regard des produits associant un BALA et un CSI, le résultat suivant sera également pris en considération :

- Une diminution du nombre des exacerbations modérées ou graves, exprimée en différence de pourcentage de l'ordre de 20 % et plus, est jugée acceptable entre l'association et sa composante BALA. Cette valeur, dont la signification clinique demeure à déterminer au niveau individuel, doit être appréciée avec prudence.

Formotérol (Foradil^{MC} Aerolizer^{MC})

La valeur thérapeutique du formotérol, à raison d'une inhalation de 12 mcg, deux fois par jour, a déjà été reconnue. À l'occasion de la réévaluation du formotérol, de nouvelles données sur l'efficacité et l'innocuité de celui-ci ont été recensées par l'INESSS. Parmi les publications analysées, les études à répartition aléatoire et à double insu de Dahl (2001 et 2010) sont retenues, car elles évaluent le formotérol selon les paramètres d'efficacité d'intérêt tels le VEMS minimal, les scores TDI et SGRQ.

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'essai de Dahl (2001) a pour objectif de comparer l'efficacité du formotérol avec celle de l'ipratropium ou d'un placebo dans le traitement de la MPOC sur une période de 12 semaines. Les patients ont été répartis pour recevoir, entre autres, un placebo, du formotérol à une dose de 12 mcg deux fois par jour ou de l'ipratropium à une dose de 40 mcg quatre fois par jour. Les résultats démontrent qu'à la suite de l'administration du formotérol, une amélioration cliniquement significative du VEMS par rapport au placebo a été observée après seulement 5 minutes suivant la première dose (différence de 120 ml). Les résultats indiquent également que, comparativement au placebo, le formotérol a des effets favorables sur d'autres paramètres évalués, tels que le score SGRQ (différence de -5,06). Du point de vue de l'innocuité, les effets indésirables observés dans l'étude sont semblables dans les deux groupes.

L'essai de Dahl (2010) a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'indacatérol à celles du formotérol administré pendant 52 semaines chez les patients atteints de MPOC modérée à grave. Les patients sont répartis pour recevoir entre autres, un placebo, de l'indacatérol ou du formotérol 12 mcg deux fois par jour. L'objectif principal d'évaluation est le VEMS minimal après 12 semaines de traitement. Parmi les paramètres d'évaluation secondaires se trouvent les scores TDI et SGRQ. Les résultats de cette étude indiquent que, comparativement au placebo, le formotérol améliore la fonction respiratoire des patients avec une différence au VEMS minimal de 70 ml et a des effets favorables sur les autres paramètres évalués, soit les scores SGRQ (différence de -3,2) et TDI (différence de 0,72). Ces bénéfices sur la fonction respiratoire, la qualité de vie et le contrôle des symptômes se maintiennent jusqu'à 52 semaines de traitement.

Sur la base de ces résultats, l'INESSS est d'avis que le formotérol n'atteint pas systématiquement les seuils de pertinence cités précédemment, mais il possède des avantages qui procurent des bénéfices cliniques aux patients. En effet, le formotérol possède un début d'action rapide. Considérant que les patients atteints de MPOC sont en général plus symptomatiques le matin, ce court début d'action procure un soulagement rapide des symptômes, ce qui constitue, de l'avis des experts consultés, un avantage qui contrebalance le bénéfice moindre sur la fonction pulmonaire en période de creux. De surcroît, il est administré deux fois par jour et considérant son début d'action rapide, cette posologie biquotidienne pourrait s'avérer utile chez certains patients symptomatiques en soirée. De plus, le formotérol est un médicament avec lequel les cliniciens possèdent une expérience et un recul clinique considérables en MPOC.

Indacatérol (Onbrez^{MC} Breezhaler^{MC})

La valeur thérapeutique de l'indacatérol à raison d'une inhalation de 75 mcg une fois par jour a été reconnue sur la base des résultats des études de Kerwin (2011) et de Barnes (2010) ainsi que d'une méta-analyse en réseau (Cope 2012). Parmi les publications analysées lors de cette réévaluation, l'INESSS a retenu celles de Gotfried (2012) et de Kerwin.

La publication de Kerwin présente les résultats de deux études à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées avec un placebo. Le but de ces études de 12 semaines est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'indacatérol en inhalation chez des sujets atteints de MPOC modérée ou grave. Les résultats de ces études, jugées de bonne qualité méthodologique, démontrent que l'indacatérol procure une bronchodilatation cliniquement significative et une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie des sujets qui s'approche des

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).

seuils de pertinence clinique cités précédemment. En effet, contre placebo, les différences au VEMS minimal sont de 120 ml et 140 ml et celles pour le score SGRQ sont de -3,8 et -3,6, respectivement pour chacune des études. En ce qui concerne les effets indésirables liés au traitement, la plupart sont d'intensité légère ou modérée.

Pour ce qui est de la publication de Gotfried, elle reprend les mêmes essais que ceux présentés dans celle de Kerwin, pour évaluer les paramètres suivants : la dyspnée par le score TDI ainsi que les pourcentages de patients atteignant le seuil de pertinence clinique de quatre unités pour le score SGRQ et d'une unité pour le score TDI. Ces résultats révèlent un score TDI cliniquement supérieur au placebo (différence de 1,23; $p < 0,001$) pour une des deux études et non significatif (différence de 0,45; $p = 0,16$) pour la deuxième. De plus, il est observé dans les deux études qu'une proportion plus élevée de patients traités avec l'indacatérol ont atteint les seuils de pertinence clinique cités précédemment pour les scores SGRQ et TDI, en comparaison avec le groupe placebo.

Les données analysées permettent de conclure que l'indacatérol procure des bénéfices cliniques sur la fonction respiratoire, la dyspnée et la qualité de vie des patients atteints de MPOC.

Salmétérol (Serevent^{MC}, Serevent^{MC} Diskhaler^{MC} et Serevent^{MC} Diskus^{MC})

La valeur thérapeutique du salmétérol à raison d'une inhalation de 50 mcg deux fois par jour a déjà été reconnue. À l'occasion de la réévaluation du salmétérol, de nouvelles données sur l'efficacité et l'innocuité de celui-ci ont été recensées par l'INESSS. Parmi les publications analysées lors de cette réévaluation, les études de Donohue (2002) et de Kornmann (2011) sont retenues, car elles évaluent le salmétérol selon les paramètres d'efficacité d'intérêt tels le VEMS minimal et les scores SGRQ et TDI.

Il s'agit d'essais à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo et par traitement actif. Les résultats sont obtenus à 24 semaines pour l'étude de Donohue et à 26 semaines pour celle de Kornmann. Contre placebo, les différences au VEMS minimal sont de 85 ml et 110 ml et celles pour le score SGRQ sont de -3,54 ($p = 0,39$) et -4,1 ($p < 0,01$) respectivement pour chacune des études. Le résultat du score TDI contre placebo, évalué dans l'étude de Donohue, n'est pas statistiquement significatif.

À la suite de l'analyse de ces résultats, l'INESSS est d'avis que le salmétérol permet d'améliorer la fonction pulmonaire et la qualité de vie des patients atteints de MPOC.

Comparaison des agonistes β_2 à longue durée d'action

Afin de mieux apprécier l'efficacité comparative des différents BALA, l'INESSS a évalué une méta-analyse en réseau (Cope 2013) qui a pour but notamment, de comparer l'efficacité des différents bronchodilatateurs à longue durée d'action. En ce qui a trait à l'évaluation de l'innocuité comparative du formotérol, de l'indacatérol et du salmétérol, l'INESSS a retenu l'analyse de Donohue (2011). Ces publications incluent des études à répartition aléatoire comportant au moins un groupe placebo ou un groupe avec comparateur actif et d'une durée minimale de 12 semaines. Des comparaisons avec les AMLA sont également effectuées. Cependant, pour les besoins de cette évaluation, seuls les résultats portant sur les BALA ont été retenus.

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).

Principaux résultats à 6 mois de la méta-analyse en réseau de Cope (2013)

	Indacatérol 150 mcg ID	Formotérol 12 mcg BID	Salmétérol 50 mcg BID
Variation du VEMS^{a,b} Différence contre placebo (IC95 %)	152 ml (126 à 179)	60 ml (14 à 105)	80 ml (62 à 99)
SCORE TDI^c Différence contre placebo (IC95 %)	0,93 (0,65 à 1,20)	0,65 (0,20 à 1,09)	0,64 (0,38 à 0,91)
SCORE^b AU SGRQ^d Différence contre placebo (IC95 %)	-3,87 (-5,17 à -2,56)	-2,58 (-4,53 à -0,60)	-1,31 (-2,21 à -0,48)

a Volume expiratoire maximal en une seconde. Ce paramètre est mesuré en période de creux.

b Variation par rapport aux valeurs de base

c Indice de dyspnée de transition qui quantifie l'essoufflement ressenti lors des activités quotidiennes sur une échelle de -9 à 9.

d Questionnaire respiratoire du St-George's hospital mesure la qualité de vie liée à la santé en général et à des domaines spécifiques de la MPOC sur une échelle de 0 à 100 points. Une diminution des unités indique une amélioration de la qualité de vie.

Cette méta-analyse comporte certaines limites. En effet, les études incluses sont de durées variables et présentent de l'hétérogénéité quant à certaines caractéristiques de base des populations telles que le degré d'atteinte de la maladie, la consommation ou non de corticostéroïdes et l'utilisation ou non d'autres bronchodilatateurs. Toutefois, cette méta-analyse inclut des analyses de sensibilité sur certains paramètres et il en ressort que ces sources d'hétérogénéité auraient peu d'influence sur les résultats obtenus. Il est à noter que dans les études retenues sur l'indacatérol, sa dose est de 150 mcg au lieu de 75 mcg. Quoique selon Santé Canada, l'indacatérol administré à une dose de 150 mcg n'apporterait pas de bénéfice supplémentaire par rapport à l'indacatérol administré à la dose de 75 mcg, des doutes persistent quant à l'effet de cette différence de dose sur les conclusions de la méta-analyse.

Comparativement au placebo, les résultats pour les différences au VEMS minimal, pour les médicaments à l'étude, varient de 60 ml à 152 ml, ceux du score SGRQ de -1,31 à -3,87 et ceux du score TDI de 0,64 à 0,93. En raison des limites de la méta-analyse, les experts sont d'avis qu'il n'est pas possible d'octroyer à l'un ou l'autre de ces BALA un effet incrémental sur la fonction respiratoire, la dyspnée ou la qualité de vie des patients par rapport aux autres BALA étudiés. C'est pourquoi ils considèrent leur efficacité comparable.

Pour ce qui est de l'innocuité, à la suite de l'analyse des résultats de la publication de Donohue, aucun BALA n'a été identifié par les experts comme possédant un profil d'effets indésirables particulier ou différent des autres BALA. Seule une toux en post inhalation (à l'intérieur des 15 secondes suivant l'administration et pour une durée maximale ou égale à 15 secondes) est observée chez certains patients traités avec l'indacatérol. Celle-ci n'a pas été associée à des bronchospasmes, une perte d'efficacité ou une augmentation du taux d'abandon du traitement. Pour ces raisons, les experts ont conclu que l'indacatérol présente un profil d'innocuité comparable à celui des autres BALA indiqués pour le traitement de la MPOC. Le profil d'effets indésirables de cette classe de médicaments est bien connu, largement documenté dans la littérature et assez constant d'un médicament à l'autre.

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).

En conclusion, selon les données présentées et leur expérience clinique, les experts ont réitéré le fait que le formotérol, l'indacatérol et le salmétérol sont d'efficacité et d'innocuité comparables. Ils améliorent la fonction respiratoire, la dyspnée et la qualité de vie des patients atteints de MPOC et ont des profils d'innocuité similaires.

Besoin de santé

La MPOC est une maladie évolutive dont le traitement d'entretien repose sur l'utilisation de bronchodilatateurs administrés seuls ou en association. Les BALA, à l'instar des AMLA, peuvent être utilisés seuls ou en ajout aux agents bronchodilatateurs à courte action (BDCA) chez les patients présentant toujours des symptômes malgré l'utilisation de BDCA (GOLD). Actuellement, Foradil^{MC} Aerolizer^{MC}, Onbrez^{MC} Breezhaler^{MC}, Serevent^{MC}, Serevent^{MC} Diskus^{MC}, et Serevent^{MC} Diskhaler^{MC} sont inscrits sur les listes. Étant donné que leur efficacité et leur innocuité sont jugées semblables, le choix d'un BALA dépend principalement de son dispositif d'inhalation. Ce choix doit être individualisé et se faire en fonction des caractéristiques de la clientèle puisque chaque dispositif possède des avantages et des inconvénients. Dans cette optique, l'INESSS considère qu'il est souhaitable que divers BALA, avec des dispositifs d'inhalation différents, soient disponibles. Cette diversité maximise les possibilités d'usage optimal des médicaments.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que le formotérol, l'indacatérol et le salmétérol satisfont au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement à long terme de la MPOC.

Motifs de la position unanime

- Le formotérol, l'indacatérol et le salmétérol améliorent la fonction pulmonaire, soulagent les symptômes de la maladie et augmentent la qualité de vie des patients atteints de MPOC.
- Lorsque comparés entre eux, les résultats pour les paramètres étudiés sont jugés de même ampleur et bien que certaines différences existent au sein de la classe, aucun avantage incrémental n'est octroyé à l'un ou l'autre des BALA.
- Les BALA sont bien tolérés. Leur profil d'innocuité est considéré comme comparable.

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

Le coût mensuel du traitement avec le formotérol, administré à raison de 12 mcg deux fois par jour, est de 46,48 \$. Il est comparable à celui de l'indacatérol (46,50 \$), sur la base d'une administration de 75 mcg une fois par jour. Ces coûts sont inférieurs à celui du salmétérol, qui est de 52,64 \$ ou 55,91 \$ selon le dispositif, pour une administration de 50 mcg deux fois par jour.

Du point de vue pharmacoéconomique, sur la base d'une efficacité et d'un profil d'innocuité semblables entre le formotérol, l'indacatérol et le salmétérol, l'INESSS a réalisé une analyse de minimisation des coûts.

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 les BALA utilisés pour le traitement de la MPOC (INESSS)

Médicaments	Posologie	Coût de traitement mensuel ^a
Formotérol	12 mcg deux fois par jour	46,48 \$
Indacatérol	75 mcg une fois par jour	46,50 \$
Salmétérol	50 mcg deux fois par jour	52,64 \$ ou 55,91 \$

a Coût établi selon le prix de la *Liste des médicaments* de juin 2015

Il ressort de cette analyse que le coût de traitement avec le formotérol et avec l'indacatérol est inférieur à celui du salmétérol. Dans ces circonstances, le formotérol et l'indacatérol satisfont aux critères économique et pharmacoéconomique, tandis que le salmétérol ne satisfait pas à ces critères.

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)

La MPOC est une maladie inflammatoire causée par une exposition chronique aux polluants. Le tabagisme en est la principale cause. La cessation du tabac est la seule intervention reconnue qui ralentit le déclin de la fonction pulmonaire qu'entraîne la MPOC. À cette fin, le recours à un soutien psychologique associé à des aides au sevrage constitue une approche de choix. Plusieurs aides pharmacologiques visant l'arrêt tabagique sont remboursées par le régime public d'assurance médicaments dont la plus populaire est la nicotine sous diverses présentations (INSPQ 2007). Il est également fortement recommandé aux personnes atteintes de se faire vacciner contre la grippe et le pneumocoque afin de diminuer le risque de subir des exacerbations de la maladie. Des programmes de réadaptation pulmonaire qui enseignent au patient à optimiser sa respiration permettent d'améliorer leur qualité de vie. Au fur et à mesure que la maladie progresse, ces différentes mesures sont insuffisantes pour assurer le contrôle de la maladie ainsi que pour en éviter les exacerbations. L'ajout, notamment, de bronchodilatateurs et de CSI peut s'avérer essentiel. Ainsi, la prise en charge de la MPOC relève d'une approche globale qui associe des mesures pharmacologiques ou non (GOLD).

Dispositifs d'inhalation

Toute une gamme de dispositifs est disponible pour l'administration en inhalation des bronchodilatateurs ainsi que des corticostéroïdes, utilisés dans le traitement d'entretien de la MPOC. Ainsi, on retrouve des aérosols doseurs avec ou sans aérochambre, des dispositifs d'inhalation de poudre sèche (Aérolizer^{MC}, Breezhaler^{MC}, Diskus^{MC}, Diskhaler^{MC}, Ellipta^{MC}, Genuair^{MC}, Handihaler^{MC}, Turbuhaler^{MC}) et d'inhalation d'une solution (Respimat^{MC}).

De façon générale, les études répertoriées pour l'évaluation des dispositifs ne sont pas de bonne qualité méthodologique et comportent beaucoup de limites. Parmi celles-ci, mentionnons la variation importante des paramètres d'évaluation d'une étude à l'autre, qui rend difficile la comparaison entre les dispositifs. Les questionnaires utilisés sont la plupart du temps non spécifiques et peu étayés et ne permettent pas de tirer de conclusions. De plus, les populations sélectionnées ne sont pas toujours représentatives de la population atteinte de MPOC notamment des patients avec des problèmes articulaires, cognitifs, de dextérité ou présentant des handicaps. Soulevons également que la majorité des études sont financées par les compagnies pharmaceutiques et que c'est toujours le dispositif le plus récent, soit celui à l'étude, qui ressort comme étant le meilleur. Par conséquent, les données examinées ne sont

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).

pas pertinentes et ne permettent pas de discriminer les différents dispositifs au regard de leur efficacité. Les membres du groupe d'experts sont d'avis toutefois, qu'en pratique clinique, les dispositifs sont en soi équivalents et que seule la façon de les utiliser peut poser problème.

Les experts s'accordent pour dire que le choix du dispositif doit être individualisé et se faire en fonction des caractéristiques de la clientèle visée. Globalement, ils sont d'avis que tous les dispositifs présentent des avantages et des inconvénients. Cependant, peu importe le dispositif, s'il est mal utilisé, le médicament ne produira pas l'effet recherché. À cet égard, certains dispositifs demandent un débit inspiratoire minimal pour une utilisation optimale ainsi qu'une dimension particulière précise pour la déposition pulmonaire du médicament. Les dispositifs se doivent d'être les plus simples possible et nécessiter le moins d'étapes possible.

Ainsi, il faut axer les efforts sur l'enseignement de la bonne technique d'inhalation et s'assurer qu'un retour soit fait sur cette technique par les divers intervenants du milieu de la santé le plus souvent possible. Par contre, avant de procéder au choix et à l'enseignement du dispositif, il est important de faire une analyse rapide du patient en fonction de ses caractéristiques notamment sa capacité de compréhension, son débit inspiratoire minimal et sa dextérité. Enfin, les experts estiment qu'il est souhaitable d'avoir le choix entre plusieurs types d'inhalateurs.

Lorsqu'un clinicien doit opter pour une nouvelle molécule ou en ajouter une supplémentaire à la thérapie existante, le choix de ce nouveau médicament n'est pas nécessairement influencé par le ou les dispositifs déjà utilisés par le patient. Selon les experts, certains patients habitués et ne présentant pas de contraintes physiques ou cognitives peuvent avoir 2 ou 3 types de dispositifs différents sans que cela soit problématique. Par contre, d'autres patients ne sont pas en mesure de s'adapter à plusieurs dispositifs différents et l'utilisation d'un seul et unique type d'inhalateur doit alors être priorisée. C'est pourquoi le choix du type de dispositif doit être adapté à la condition du patient afin d'obtenir la meilleure réponse bronchique et le meilleur effet thérapeutique possible.

En conclusion, les experts sont d'avis que tous les dispositifs d'inhalation sont somme toute équivalents lorsqu'ils sont bien utilisés. Par conséquent, il faut maximiser leur utilisation optimale et pour ce faire, l'enseignement de la bonne technique d'utilisation, par les intervenants, est primordial.

Analyse d'impact budgétaire

Le portrait d'usage des BALA, selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1^{er} août 2014 au 31 juillet 2015, se dessine comme suit. Plus de 10 000 patients ont utilisé le formotérol, l'indacatérol ou le salmétérol pour le traitement de la MPOC. Parmi ces patients, près de 5 500 ont été de nouveaux utilisateurs, ayant reçu leur première dose de BALA au cours de cette période. Les parts de marché se distribuent en quasi-totalité et de manière égale entre le formotérol et le salmétérol administré à l'aide du dispositif Diskus^{MC}, alors que les trois autres produits se partagent moins de 0,5 % du marché.

Afin d'évaluer l'impact budgétaire net des modifications proposées, l'INESSS a réalisé une analyse basée sur les données de facturation de la RAMQ des BALA, pour la période d'août 2012 à juillet 2015. Les éléments suivants ont été considérés :

- À partir des données de facturation, le nombre d'ordonnances liées aux nouveaux utilisateurs du salmétérol a été extrapolé pour les 3 prochaines années.

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).

- Parmi les ordonnances identifiées pour le traitement de la MPOC, il est estimé que 85 % seraient transférées à l'indacatérol. Celles restantes demeureraient au salmétérol, qui sera transféré à la section des médicaments d'exception.
- Parmi les autres ordonnances, identifiées notamment pour le traitement de l'asthme, il est estimé que la quasi-totalité serait transférée à l'indacatérol.

Impact budgétaire net du transfert de Serevent^{MC}, Serevent^{MC} Diskus^{MC} et Serevent^{MC} Diskhaler^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* pour le traitement de la MPOC

Scénario INESSS ^a	An 1	An 2	An 3	Total
RAMQ	-126 158 \$	-121 282 \$	-116 763 \$	-364 204 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			-357 619 \$
	Pour 3 ans, économies les plus élevées			-370 789 \$

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

Sur cette base, des économies d'environ 364 000 \$ sont anticipées sur le budget de la RAMQ au cours des 3 prochaines années suivant le transfert du salmétérol à la section des médicaments d'exception. La réalisation d'analyses de sensibilité montre que, lorsque le pourcentage des ordonnances transférées à l'indacatérol est modifié, les économies varient d'environ 358 000 \$ à 371 000 \$.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de :

- maintenir l'inscription du formotérol (Foradil^{MC} Aerolizer^{MC}) et de l'indacatérol (Onbrez^{MC} Breezhaler^{MC}) aux listes des médicaments, sans restriction;
- transférer le salmétérol (Serevent^{MC}, Serevent^{MC} Diskhaler^{MC} et Serevent^{MC} Diskus^{MC}) à la section des médicaments d'exception des listes, selon l'indication reconnue pour le paiement proposée, à moins que la condition suivante soit respectée.

Le salmétérol doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable. Ainsi, le coût de traitement mensuel avec ce dernier devrait être d'au plus 46,50 \$.

Cette recommandation figure au début de cet avis et constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Le formotérol, l'indacatérol et le salmétérol améliorent la fonction pulmonaire, soulagent les symptômes de la maladie et augmentent la qualité de vie des patients atteints de MPOC.
- Lorsque comparés entre eux, les résultats pour les paramètres étudiés sont jugés de même ampleur et bien que certaines différences existent au sein de la classe, aucun avantage incrémental n'est octroyé à l'un ou l'autre des BALA.
- Les BALA sont bien tolérés. Leur profil d'innocuité est considéré comme comparable.
- Le coût de traitement du salmétérol est plus élevé que celui de l'indacatérol et du

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).

formotérol, et ce, malgré une efficacité et un profil d'innocuité considérés semblables.

- Le transfert du salmétérol à la section des médicaments d'exception des listes se traduirait par des économies d'environ 364 000 \$ sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Atsou K, Chouaid C, Hejblum G.** Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. *BMC Med* 2011; 9:7.
- **Barnes PJ, Pocock SJ, Magnussen S, et coll.** Integrating indacaterol dose selection in a clinical study in COPD using an adaptative seamless design. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010; 23:165-71.
- **Cope S, Donohue JF, Jansen JP, et coll.** Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD – a network meta-analysis. *Respir Res* [En ligne. Page publiée le 7 oct 2013] DOI : 10.1186/1465-9921-14-100..
- **Cope S, Zhang J, Williams J, et coll.** Efficacy of once-daily indacaterol 75 mug relative to alternative bronchodilators in COPD: A study level and a patient level network meta-analysis. *BMC Pulm Med* [En ligne. Page publiée le 25 juin 2012] DOI : 10.1186/1471-2466-12-29.
- **Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, et coll.** Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest* 2015; 147 (4):894-942.
- **Dahl R, Chung KF, Buhl R, et coll.** Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled β 2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010;65:473–9.
- **Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D et coll.** Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(5):778-84.
- **Dang-Tan T, Ismaila A, Zhang S, et coll.** Clinical, humanistic, and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Canada: a systematic review. *BMC Res Notes* 2015; 8:464.
- **Donohue JF, Singh D, Kornmann O, et coll.** Safety of indacaterol in the treatment of patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011; 6: 477–92.
- **Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED et coll.** A 6 month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002;122(1):47–55.
- **Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, et coll.** Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet* 2011; 378(9795):991-6.
- **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).** Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, an update. 2015 Disponible à : www.goldcopd.org/.
- **Gotfried MH, Kerwin EM, Lawrence D et coll.** Efficacy of indacaterol 75 μ g once-daily on dyspnea and health status: results of two double-blind, placebo-controlled 12-week studies. *COPD.* 2012;9(6):629-36.
- **Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ).** Remboursement des aides pharmacologiques à l'arrêt tabagique au Québec Phase II. nov. 2007. 94p. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/707-PCAPFinal.pdf>
- **Institut de la statistique du Québec (ISQ).** Enquête québécoise sur les limitations d'activités, les maladies chroniques et le vieillissement 2010-2011.196p. Disponible à : <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/sante/services/incapacites/limitations-maladies-chroniques-probleme-sante-longue.pdf>.
- **Jones PW.** St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD* 2005;2:75–79.
- **Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, et coll.** Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(3):250-5.
- **Kankaanranta H, Harju T, Kilpeläinen M, et coll.** Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: the finnish guidelines. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015; 116(4):291-307.

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).

- **Kerwin EM, Gotfried MH, Lawrence D et coll.** Efficacy and tolerability of indacaterol 75 mcg once daily in patients aged \geq 40 years with chronic obstructive pulmonary disease: Results from 2 double-blind, placebo-controlled 12-weeks study. *Clin Ther.* 2011; 33:1974-84.
- **Kornmann O, Dahl R, Centanni S, et coll.** Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011,37(2):273–9.
- **López-Campos JL, Tan W, Soriano JB.** Global burden of COPD. *Respiratology* 2015 Oct 23. doi: 10.1111/resp.12660. [Epub ahead of print].
- **Mahler DA, Witek TJ Jr.** The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit. *COPD* 2005;2:99–103.
- **O'Reilly J, Jones MM, Parnham J, et coll.** Management of stable chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2010; 340:c3134.
- **Postma DS, Bush A, van den Berge M.** Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2015; 385(9971):899-909.
- **Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et coll.** Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011;155(3):179-91.
- **Rycroft CE, Heyes A, Lanza L, et coll.** Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7:457-94.
- **Société canadienne de thoracologie (SCT).** Le fardeau humain et financier de la MPOC : une des principales causes d'hospitalisation au Canada 2010. 9p. Disponible à :http://www.respiratoryguidelines.ca/sites/all/files/MPOC_report.pdf

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).