

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Budésonide / glycopyrronium / fumarate de formotérol dihydraté (Breztri Aerosphere)

**Indication** : Dans le traitement d'entretien prolongé visant à réduire les exacerbations et à dégager les voies respiratoires chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), notamment de bronchite chronique ou d'emphysème, qu'un traitement combiné par un corticostéroïde en inhalation et un bêta-2-agoniste à longue durée d'action ou par un antagoniste muscarinique à longue durée d'action et un bêta-2-agoniste à longue durée d'action ne permet pas de traiter adéquatement.

**Promoteur** : AstraZeneca Canada

**Recommandation finale** : Rembourser sous réserve de conditions

ISSN : 2563-6596

**Avis de non-responsabilité :** L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'un tribunal de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage :** À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

**L'ACMTS :** L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement :** L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

## Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Breztri Aerosphere?

L'ACMTS recommande le remboursement de Breztri Aerosphere par les régimes publics d'assurance médicaments dans le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), y compris la bronchite chronique et l'emphysème, sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

Breztri Aerosphere ne devrait être remboursé que lorsqu'une bithérapie optimale en inhalation ne permet pas de maîtriser la MPOC.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Breztri Aerosphere devrait être remboursé selon des critères comparables à ceux définis pour Trelegy Ellipta. Le prix de Breztri Aerosphere ne devrait pas dépasser celui de la trithérapie à dose fixe combinant un corticostéroïde en inhalation, un antagoniste muscarinique à longue durée d'action et un bêta-2-agoniste à longue durée d'action (CSO/AMLA/BALA) la moins chère, remboursée par les régimes d'assurance médicaments pour la même indication.

### Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

Les données probantes issues de deux essais cliniques montrent que Breztri Aerosphere réduit considérablement la fréquence des exacerbations modérées ou graves et améliore la fonction pulmonaire par rapport aux bithérapies par CSO/BALA et AMLA/BALA chez les patients atteints de MPOC.

Rien n'indique que Breztri Aerosphere est plus efficace que d'autres traitements remboursés pour la population indiquée. Par conséquent, Breztri Aerosphere ne devrait pas coûter plus cher que la trithérapie par CSO/AMLA/BALA à dose fixe la moins chère. D'après les prix courants accessibles au public, les économies budgétaires sur 3 ans sont de 13,2 millions de dollars.

## Autres renseignements

### Qu'est-ce que la MPOC?

La MPOC est une maladie pulmonaire chronique associée à une inflammation et à une obstruction des voies respiratoires, le plus souvent causée par le tabagisme. Les symptômes comprennent les difficultés respiratoires, la toux et les exacerbations nécessitant parfois une hospitalisation. On estime que 2 millions de Canadiens sont atteints de MPOC. La maladie est la cinquième cause de décès au Canada.

### Besoins non comblés des patients atteints de MPOC

Un traitement pouvant améliorer la qualité de vie et la fonction pulmonaire tout en réduisant les exacerbations représente l'un des principaux besoins non comblés des patients, de même que des dispositifs d'inhalation qui fournissent une bronchodilatation continue et sont plus faciles à utiliser.

### Combien coûte Breztri Aerosphere?

Le traitement par Breztri Aerosphere devrait coûter annuellement 1 545 \$ par patient.

## Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de la trithérapie combinant le budésonide, le glycopyrronium et le formotérol (BGF) dans le traitement d'entretien à long terme de la MPOC, y compris la bronchite chronique et l'emphysème, sous réserve des conditions énumérées au tableau 1.

## Justification

Deux essais cliniques randomisés (ECR), multicentriques et à double insu (ETHOS [N = 8 588; 52 semaines] et KRONOS [N = 1 902; 24 semaines]) montrent que la trithérapie BGF est associée à une diminution statistiquement significative du taux d'exacerbations modérées ou graves par rapport aux bithérapies combinant le glycopyrronium et le formotérol (ETHOS et KRONOS) ou le budésonide et le formotérol (ETHOS uniquement). La trithérapie BGF est également associée à une amélioration de la fonction pulmonaire (mesurée au moyen du volume expiratoire maximal par seconde [VEMS] minimal) comparativement aux bithérapies budésonide/formotérol et glycopyrronium/formotérol (ETHOS et KRONOS). La MPOC touche presque tous les aspects de la vie quotidienne, et les patients recherchent des stratégies de prise en charge susceptibles d'améliorer la fonction pulmonaire et la qualité de vie, de réduire les exacerbations, de retarder la progression de la maladie et de prolonger la survie. Le CCEM conclut que la trithérapie BGF pourrait répondre à certains de ces besoins.

Une comparaison indirecte présentée par le promoteur indique que la trithérapie BGF est probablement équivalente sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité aux autres trithérapies par CSO/AMLA/BALA utilisées dans le traitement d'entretien de la MPOC.

La trithérapie BGF (au prix annuel proposé par le promoteur de 1 545 \$ par patient) coûte moins cher que celle combinant le furoate de fluticasone, l'uméclidinium et le vilantérol (FF/UMEC/VI) (au prix annuel accessible au public de 1 608 \$ par patient). Une analyse de minimisation des coûts reposant sur l'hypothèse d'une efficacité similaire entre les deux trithérapies a été présentée. D'après cette analyse, la trithérapie BGF ne devrait pas coûter plus cher que la trithérapie FF/UMEC/VI.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification
<b>Instauration, renouvellement, arrêt et prescription</b>	
1. Selon les mêmes critères que ceux retenus pour la trithérapie FF/UMEC/VI.	D'après la comparaison indirecte fournie par le promoteur, les trithérapies BGF et FF/UMEC/VI semblent présenter une efficacité et une innocuité comparables.
<b>Prix</b>	
2. Le coût de la trithérapie BGF pour les régimes d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui de la trithérapie par CSO/AMLA/BALA à dose fixe la moins chère, remboursée dans le traitement d'entretien à long terme de la MPOC, y compris la bronchite chronique et l'emphysème.	Malgré ses limites, la comparaison indirecte présentée par le promoteur ne montre pas de différence sur le plan de l'efficacité ou de l'innocuité entre la trithérapie BGF et d'autres trithérapies par CSO/AMLA/BALA.  Les données probantes sont insuffisantes pour justifier le paiement d'un surcoût pour le traitement de la MPOC par la trithérapie BGF par rapport à la trithérapie à dose fixe la moins chère remboursée.

## Points de discussion

- Selon les recommandations de la Société canadienne de thoracologie et de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, la bithérapie AMLA/BALA en inhalation serait le régime de premier choix pour la plupart des patients atteints d'une MPOC stable qui présentent des exacerbations, des symptômes persistants ou accrus, une intolérance à l'exercice ou une détérioration de leur état de santé malgré l'utilisation d'un AMLA ou d'un BALA en monothérapie. Le clinicien expert consulté a indiqué que la progression vers la trithérapie par CSO/AMLA/BALA est actuellement envisagée chez les patients présentant des exacerbations ou des symptômes récurrents malgré la bithérapie bronchodilatatrice.
- Le CCEM a examiné, avec la contribution du clinicien expert, le rôle de la dégression de la pharmacothérapie dans la prise en charge d'une MPOC. Le CCEM note que cette approche permet aux médecins d'examiner la stabilité du patient et de minimiser les traitements pharmacologiques, particulièrement au vu du risque d'événements indésirables graves lié au traitement (par exemple risque accru de pneumonie avec les CSI). La dégression de la trithérapie à la bithérapie AMLA/BALA peut être envisagée chez les patients qui ne présentent pas d'exacerbations ou qui présentent des exacerbations rares ou légères seulement; ou chez les patients qui présentent des effets indésirables qui annulent les bienfaits de la trithérapie. On ne sait pas quel est le moment optimal pour évaluer la dégression du traitement; cependant, le clinicien expert suggère que la dégression soit envisagée après un ou deux ans de trithérapie.
- La trithérapie BGF offre une autre option de trithérapie à dose fixe, administrée au moyen d'un aérosol doseur, ce qui peut répondre aux besoins des patients préférant ce type d'inhalateur à d'autres dispositifs, comme les inhalateurs de poudre sèche. Il n'existe pas de données directes comparatives permettant de déterminer si l'utilisation de la trithérapie BGF en aérosol doseur (BGF MDI ci-après) améliore l'administration, l'observance ou les résultats thérapeutiques par rapport à d'autres trithérapies à dose fixe offertes dans la prise en charge de la MPOC.

## Contexte

La trithérapie BGF à dose fixe combine un CSO (budésonide, 182 µg), un AMLA (glycopyrronium [sous forme de bromure], 8,2 µg) et un BALA (fumarate de formotérol dihydraté, 5,8 µg). Santé Canada en a autorisé l'emploi dans le traitement d'entretien à long terme de la MPOC afin de réduire les exacerbations et de traiter l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints de MPOC, y compris la bronchite chronique et l'emphysème, lorsqu'une bithérapie par CSO/BALA ou AMLA/BALA ne permet pas d'obtenir une maîtrise adéquate. La trithérapie BGF n'est pas indiquée dans le traitement des crises aiguës de bronchospasme.

La posologie recommandée est de deux inhalations orales, deux fois par jour, administrées au moyen de l'aérosol doseur Aerosphere.

## Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le CCEM a examiné les renseignements suivants :

- l'examen clinique de deux ECR menés chez des patients atteints de MPOC, d'une comparaison indirecte entre la trithérapie BGF et d'autres trithérapies, et d'une étude de prolongation de 52 semaines;
- les observations des patients présentées par trois groupes de défense des intérêts des patients, la Chronic Obstructive Pulmonary Disease Association (COPD Canada), la Fondation santé pulmonaire (anciennement Ontario Lung Association) et les associations pulmonaires de la Colombie-Britannique;
- les commentaires d'un spécialiste clinicien possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de la MPOC;
- les commentaires d'un groupe de cliniciens, dont trois cliniciens du Département de pneumologie de l'Université Queen's;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

## Points de vue des parties prenantes

L'information présentée dans cette section résume les commentaires fournis par les groupes de défense des intérêts des patients et le groupe de cliniciens qui ont répondu à la demande de rétroaction de l'ACMTS, et par les cliniciens experts consultés par l'ACMTS aux fins du présent examen.

### Observations de patients

Trois groupes de défense des intérêts des patients, COPD Canada, la British Columbia Lung Association and Lung Groups et la Fondation santé pulmonaire, ont fourni des observations dans le cadre de cet examen. Les points de vue des patients sont tirés de séances de groupe, d'entretiens et d'enquêtes. On trouvera ci-dessous le résumé des principales observations recueillies.

La MPOC touche presque tous les aspects de la vie quotidienne, comme la capacité à respirer, à marcher, à dormir, à travailler et à socialiser. Alors que la maladie évolue et s'aggrave, les patients deviennent moins actifs physiquement et plus isolés socialement. Les aidants se heurtent à des défis importants comme : le manque de temps pour gérer leur santé et leur bien-être; des sentiments de dépression et d'isolement; l'anxiété, le stress et la fatigue; un sentiment de journées interminables; et un besoin accru de soutien social.

Les exacerbations préoccupent les patients, puisqu'elles sont associées à des conséquences à court et à long terme sur la santé générale, comme un déclin de la fonction pulmonaire, une anxiété accrue, une détérioration de la qualité de vie, un retrait social, une recrudescence des exacerbations et un risque accru d'hospitalisation et de mortalité.

Les traitements actuels de la MPOC procurent un certain soulagement des symptômes, mais leur efficacité diminue au fil du temps. De plus, une variété d'effets indésirables, problématiques pour les patients, sont associés à ces médicaments. Les patients souhaiteraient avoir accès à des médicaments qui améliorent la fonction pulmonaire et la

qualité de vie, réduisent les exacerbations, retardent l'évolution de la maladie et améliorent la survie. Les patients indiquent que l'efficacité décroissante associée à l'utilisation à long terme de certains médicaments devrait être abordée, et que des traitements offrant une solution pratique pour les patients atteints d'une MPOC ayant besoin d'un traitement d'entretien à long terme sont souhaitables. Selon les groupes de patients, la trithérapie BGF constituerait un ajout bienvenu aux listes provinciales de médicaments admissibles au pays.

## Observations de cliniciens

### Clinicien expert consulté par l'ACMTS

Le clinicien expert note qu'une trithérapie utilisant un aérosol doseur et un dispositif d'espacement serait bénéfique pour les patients, en particulier s'ils utilisent déjà le même système pour l'administration de leurs médicaments de secours. Il souligne que les médecins connaissent bien les composants médicamenteux de BGF et que la place de cette trithérapie dans la prise en charge de la MPOC est établie conformément aux lignes directrices de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) et de la Société canadienne de thoracologie (SCT).

### Groupe de cliniciens

Trois cliniciens de la clinique de la MPOC du Département de pneumologie de l'Université Queen's ont fourni des commentaires. Ils notent qu'une intensification graduelle du traitement de la MPOC par l'ajout de médicaments est utilisée en milieu clinique et que les patients qui subissent des exacerbations fréquentes malgré la prise d'une bithérapie seraient le groupe qui pourrait tirer le plus de bienfaits de la trithérapie BGF. Ils ajoutent que les trithérapies à dose fixe, comme BGF, amélioreraient probablement le dépôt des bronchodilatateurs et du CSO à l'emplacement cible, ce qui entraînerait une meilleure ventilation des alvéoles et de meilleurs résultats pour le patient.

## Observations des régimes d'assurance médicaments

Les régimes d'assurance médicaments ont posé des questions sur la pertinence des comparateurs utilisés pour évaluer l'efficacité de BGF. Le clinicien expert fait remarquer que, même si l'on peut utiliser des bithérapies (c.-à-d. CSO/AML ou AML/BALA) pour établir l'efficacité de la trithérapie BGF, d'autres combinaisons de trithérapie (à doses fixes ou variables) représentent les comparateurs les plus pertinents.

## Essais cliniques

La revue systématique de l'ACMTS porte sur deux ECR multicentriques et avec groupes parallèles, menés à double insu et contre placebo, ETHOS et KRONOS. ETHOS était un essai de 52 semaines qui a recruté des patients atteints de MPOC (âgés de 40 à 80 ans), qui suivaient un traitement d'entretien depuis au moins 6 semaines et avaient présenté au moins une exacerbation de MPOC confirmée au cours de l'année précédente. En tout, 8 588 patients ont été inscrits et répartis au hasard dans quatre groupes, le premier recevant BGF en aérosol doseur à 320 µg/14,4 µg/9,6 µg (BGF MDI 320) deux fois par jour; le deuxième recevant BGF en aérosol doseur à 160 µg/14,4 µg/9,6 µg (BGF MDI 160) deux fois par jour; le troisième, BFF en aérosol doseur à 320 µg/9,6 µg (BFF MDI) deux fois par jour; et le quatrième, GFF en aérosol doseur à 14,4 µg/9,6 µg (GFF MDI) deux fois par jour. Tous les traitements ont été administrés par l'aérosol doseur Aerosphere. Notons que la posologie de BGF MDI 160 n'est pas conforme à celle recommandée par Santé Canada et que ce traitement n'a pas été pris en

compte dans le cadre de cet examen. Les critères d'évaluation de l'essai ETHOS comprennent la fréquence des exacerbations modérées ou graves de la MPOC (critère d'évaluation principal), la fréquence des exacerbations graves de la MPOC, les symptômes, la qualité de vie liée à la santé (QVLS), la fonction pulmonaire, l'utilisation de médicaments de secours en inhalation, la mortalité toutes causes confondues et l'innocuité.

KRONOS était un essai de 24 semaines qui a admis des patients atteints de MPOC (âgés de 40 à 80 ans) et recevant un traitement d'entretien depuis au moins 6 semaines avant le début de l'étude. Au total, 1 902 patients ont été répartis au hasard (1 899 ont été traités) dans quatre groupes, le premier recevant BGF MDI 320 deux fois par jour; le deuxième, GFF MDI deux fois par jour; le troisième, BFF MDI deux fois par jour; et le quatrième, Symbicort Turbuhaler à 400 µg/12 µg (BUD/FOR : budésonide/formotérol) en inhalateur à poudre sèche (BUD/FOR DPI). BUD/FOR DPI a été administré en mode ouvert. Les essais KRONOS et ETHOS utilisent les mêmes critères d'évaluation, notamment la fréquence des exacerbations modérées ou graves de la MPOC, les symptômes, la QVLS, l'utilisation de médicaments de secours en inhalation et l'innocuité, à l'exception de la variation de la fonction pulmonaire déterminée d'après le VEMS, utilisée comme critère principal dans l'essai KRONOS.

## Efficacité

### Exacerbations

Dans l'essai ETHOS, le taux annuel ajusté d'exacerbations modérées ou graves est de 1,08 avec BGF MDI 320, de 1,42 avec GFF MDI et de 1,24 avec BFF MDI. La différence de taux est de -0,35 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -0,46 à -0,23) entre BGF MDI 320 et GFF MDI et de -0,17 (IC à 95 % de -0,27 à -0,06) entre BGF MDI 320 et BFF MDI. Dans l'essai KRONOS, le taux annuel ajusté d'exacerbations modérées ou graves est numériquement plus faible avec BGF MDI 320 (0,46) qu'avec GFF MDI (0,95), BFF MDI (0,56) et BUD/FOR DPI (0,56); on ne constate, toutefois, aucune différence entre les taux.

BGF MDI 320 est associé à des taux significativement plus faibles d'exacerbations modérées ou graves de la MPOC par rapport à GFF MDI (rapport de taux de 0,76 [IC à 95 % de 0,69 à 0,83] à 52 semaines dans l'essai ETHOS, et de 0,48 [IC à 95 % de 0,37 à 0,64] à 24 semaines dans l'essai KRONOS), et à BFF MDI à 52 semaines (rapport de taux de 0,87 [IC à 95 % de 0,79 à 0,95] dans l'essai ETHOS). Dans l'essai KRONOS, on n'observe pas de différence statistiquement significative dans le taux d'exacerbations modérées ou graves entre BGF MDI et soit BUD/FOR DPI (rapport de taux de 0,83 [IC à 95 % de 0,59 à 1,18]), soit BFF MDI (rapport de taux de 0,82 [IC à 95 % de 0,58 à 1,17]) à 24 semaines.

### Fonction pulmonaire

La fonction pulmonaire, mesurée par l'aire sous la courbe du VEMS entre 0 et 4 heures ( $ASC_{0-4h}$ ) sur une période de 24 semaines, était le principal critère d'évaluation pour la comparaison entre BGF MDI 320 et BFF MDI dans les essais ETHOS et KRONOS, et pour la comparaison entre BGF MDI 320 et BUD/FOR DPI dans l'essai KRONOS. Dans l'essai ETHOS, ce critère a été évalué dans une sous-population à l'aide d'une exploration fonctionnelle pulmonaire. BGF MDI 320 est associé à une amélioration statistiquement significative de la fonction pulmonaire par rapport à BFF MDI (moyenne des moindres carrés [MMC] de 104 ml; IC à 95 % de 77 à 131) et à BUD/FOR DPI (MMC de 91 ml; IC à 95 % de 64 à 117). D'après la différence entre les moyennes des moindres carrés (DMMC) de 100 ml à 140 ml, ces écarts sont probablement significatifs sur le plan clinique. La fonction pulmonaire, mesurée par le VEMS minimal avant l'administration de la dose du matin sur une période de 24 semaines,



était le principal critère d'évaluation pour la comparaison entre BGF MDI 320 et GFF MDI dans les essais ETHOS et KRONOS. Dans l'essai ETHOS, ce critère a été évalué dans une sous-population à l'aide d'une exploration fonctionnelle pulmonaire. La variation du VEMS minimal avant l'administration de la dose du matin, entre le début de l'étude et la 24<sup>e</sup> semaine n'était pas significative sur le plan clinique (22 ml; IC à 95 % de 4 à 39), pour la comparaison entre BGF MDI 320 et GFF MDI.

### Utilisation de médicaments de secours

Dans les deux essais, l'évaluation de l'utilisation d'un médicament de secours en fonction du nombre moyen quotidien d'inhalations administrées sur une période de 24 semaines a été limitée à la population utilisant des inhalateurs de secours. Dans l'essai ETHOS, BGF MDI 320 est associé à une réduction statistiquement significative de l'utilisation d'un médicament de secours par rapport à GFF MDI (différence de -0,51 inhalation/jour; IC à 95 % de -0,68 à -0,34) et à BFF MDI (différence de -0,37 inhalation/jour; IC à 95 % de -0,54 à -0,20). On ne rapporte aucune différence statistiquement significative entre les groupes dans l'essai KRONOS.

### Symptômes

La variation par rapport au départ du score principal à l'indice transitionnel de dyspnée (ITD) est utilisée dans les deux essais pour évaluer l'amélioration des symptômes de dyspnée en réponse au traitement. Même si les deux essais montrent que BGF MDI améliore les symptômes par rapport à GFF MDI, BFF MDI et BUD/FOR DPI, ces améliorations ne sont pas significatives sur le plan clinique. Dans l'essai ETHOS, la DMMC du score principal à l'ITD est de 0,40 unité (IC à 95 % de 0,24 à 0,55) entre BGF MDI 320 et GFF MDI, et de 0,31 unité (IC à 95 % de 0,15 à 0,46) entre BGF MDI 320 et BFF MDI. Dans l'essai KRONOS, la DMMC du score principal à l'ITD est de 0,177 unité (IC à 95 % de -0,071 à 0,426) entre BGF MDI 320 et GFF MDI, de 0,237 unité (IC à 95 % de -0,068 à 0,542) entre BGF MDI 320 et BFF MDI, et de 0,461 unité (IC à 95 % de 0,156 à 0,766) entre BGF MDI 320 et BUD/FOR DPI. On n'observe aucune amélioration cliniquement significative des symptômes entre BGF MDI et les autres traitements, d'après les scores mesurés avec les outils EXACT (Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool) ou E-RS (Evaluating Respiratory Symptoms in COPD).

### Qualité de vie liée à la santé (QVLS)

Le questionnaire SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) a été utilisé pour mesurer la QVLS dans les deux essais. On note des améliorations cliniquement significatives du score total SGRQ avant et après le traitement, dans tous les groupes de traitement, mais pas entre les groupes (DMMC de 4 unités). Dans l'essai ETHOS, la différence moyenne quant au score total SGRQ est de -1,62 unité (IC à 95 % de -2,27 à -0,97) entre BGF MDI et GFF MDI, et de -1,38 (IC à 95 % de -2,02 à -0,73) entre BGF MDI 320 et BFF MDI. Ces différences sont statistiquement, mais pas cliniquement, significatives. Dans l'essai KRONOS, la différence moyenne est de -1,22 unité (IC à 95 % de -2,30 à -0,15) entre BGF MDI et GFF MDI, et de -0,45 unité (IC à 95 % de -1,78 à 0,87) entre BGF MDI et BFF MDI.

### Mortalité

La mortalité toutes causes confondues est évaluée dans l'essai ETHOS (à titre de critère d'évaluation secondaire), mais pas dans l'essai KRONOS. Le risque de décès (quelle qu'en soit la cause), déterminé à l'aide du modèle des risques proportionnels de Cox, est plus faible pendant le traitement par BGF MDI 320, par rapport à GFF MDI (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,51; IC à 95 % de 0,330 à 0,80), mais n'est pas différent par rapport à BFF MDI (RRI de 0,72; IC à 95 % de 0,44 à 1,16).

## Effets néfastes (innocuité)

Dans chaque essai, les événements indésirables (EI) sont semblables dans tous les groupes de traitement. Les EI indésirables liés au traitement les plus courants sont la MPOC (ETHOS : 9,5 % à 11,3 %; KRONOS : 2,5 % à 5,1 %), la rhinopharyngite (ETHOS : 9,4 % à 11 %; KRONOS : 7,7 % à 9,4 %) et les infections des voies respiratoires supérieures (ETHOS : 4,8 % à 5,7 %; KRONOS : 5,7 % à 10,2 %). Environ 20 % des patients dans l'essai ETHOS et 9 % dans l'essai KRONOS ont signalé un ou plusieurs EI graves. La fréquence de la pneumonie était de 1,6 % à 2,8 % dans l'essai ETHOS, et de 0,0 % à 1,3 % dans l'essai KRONOS. Dans l'essai ETHOS, 111 patients (1,3 %) ont présenté un EI, dont un a entraîné le décès; alors que dans l'essai KRONOS, 12 patients (0,6 %) sont décédés dans la population soumise à l'analyse de l'innocuité.

Environ 6 % des patients dans l'essai ETHOS et 4 % dans l'essai KRONOS se sont retirés de l'étude en raison d'EI. Des effets néfastes notables tels que des événements cardiovasculaires, des événements anticholinergiques ou des effets des corticostéroïdes ont été rapportés chez un petit nombre de patients dans chaque essai. Les fréquences étaient relativement semblables entre les groupes de traitement.

## Évaluation critique

Les proportions relativement élevées d'arrêt du traitement (22 % dans l'essai ETHOS et 14 % dans l'essai KRONOS) peuvent avoir introduit un biais dans les résultats, en faveur de la trithérapie BGF. Dans l'essai KRONOS, il est possible que les résultats rapportés par les patients soient sujets à des biais subjectifs influencés par le devis ouvert du volet de traitement par BUD/FOR DPI. Le risque de levée non intentionnelle de l'insu due à la survenue d'EI est faible, compte tenu des similarités entre les événements dans les différents groupes de traitement. Les essais ne décrivent pas le degré et le type de formation à la technique d'utilisation de l'inhalateur offerte. Cependant, d'après la mesure du rapport entre le nombre réel et le nombre anticipé d'inhalations quotidiennes, l'observance thérapeutique dans les groupes de traitement des deux essais est élevée. Il se peut que le choix des comparateurs (AMLA/BALA ou CSO/BALA) ait introduit un biais dans les résultats en faveur de la trithérapie BGF car, d'une part, il est d'usage d'intensifier le traitement des patients qui présentent des symptômes et des exacerbations en les faisant passer à une trithérapie, et d'autre part, certains patients répartis au hasard dans le groupe recevant la bithérapie avaient déjà reçu une trithérapie avant leur admission aux essais.

La généralisation des résultats à la population canadienne atteinte de MPOC présente plusieurs limites comme les proportions plus faibles de participants de sexe féminin et de patients ayant déjà reçu une bithérapie AMLA/BALA, ainsi que la proportion plus élevée de patients traités par un CSO au départ. Certains résultats, considérés comme importants par les groupes de patients, ne sont pas pris en compte dans le cadre des essais. Il s'agit notamment de la tolérance à l'effort et de la satisfaction des patients évaluée au moyen d'autres outils que le questionnaire SGRQ.

## Données probantes indirectes

Une métaanalyse en réseau (MA), soumise par le promoteur, a été recensée en vue de recueillir des données probantes indirectes. Elle compare BGF MDI 320 à d'autres trithérapies par CSO/AMLA/BALA, à doses fixes ou variables, dans la prise en charge de la MPOC modérée ou grave. La recherche documentaire systématique, la sélection des études et les

évaluations de la qualité ont été effectuées de manière adéquate. Toutes les combinaisons d'AMLA/BALA ont été regroupées en un seul nœud afin de permettre la constitution de réseaux, et les traitements ont été considérés comme ayant une efficacité similaire. Les analyses ont été réalisées selon un modèle bayésien hiérarchique à 3 niveaux.

La population, l'intervention, les comparateurs et les résultats pris en compte dans la MA sont pertinents. Quinze ECR à double insu y sont inclus. Les caractéristiques initiales des participants aux études et les résultats des études incluses ne sont pas rapportés, ce qui complique l'interprétation concernant les modificateurs d'effets potentiels et l'homogénéité entre les essais. Malgré ces limites importantes, les résultats de la MA semblent indiquer que l'efficacité et l'innocuité des trithérapies BGF MDI 320, FF/UMEC/VI et des trithérapies à doses variables sont comparables.

## Autres données probantes pertinentes

L'étude de prolongation KRONOS, d'une durée de 52 semaines, a évalué l'innocuité et les effets de BGF sur la densité minérale osseuse et les symptômes oculaires chez des patients atteints de MPOC modérée ou grave. En tout, 456 patients ont été inclus dans la population soumise à l'analyse de l'innocuité et répartis au hasard dans l'un des trois groupes de traitement suivants : BGF MDI, BFF MDI ou GFF MDI. Les variations observées dans les trois groupes par rapport au départ sont faibles et non significatives sur le plan clinique, et aucun événement indésirable nouveau ou inattendu n'est rapporté. Compte tenu des critères d'évaluation retenus, les principales limites de cette étude sont sa durée et la taille relativement petite de son échantillon.

## Coût et rapport coût/efficacité

Au prix soumis de 127,00 \$ pour un inhalateur de 120 doses, le coût annuel moyen du traitement par BGF est de 1 545 \$ par patient. Le promoteur a effectué une analyse de minimisation des coûts sur un horizon temporel de 1 an qui compare les coûts de BGF et de FF/UME/VI et le coût moyen pondéré des combinaisons de CSO/BALA et d'AMLA offertes, partant de l'hypothèse que l'efficacité et l'innocuité de ces traitements sont équivalentes.

L'ACMTS a relevé les limites suivantes dans l'analyse pharmacoéconomique du promoteur :

- l'incertitude associée à l'hypothèse supposant la similarité clinique des comparateurs;
- l'utilisation inappropriée d'un coût moyen pondéré pour une classe de comparateurs;
- la pertinence peu probable de combinaisons de BALA/AMLA et de CSO à titre de comparateurs dans certaines provinces ou certains territoires.

Si l'on tient compte uniquement des coûts des médicaments (c.-à-d. en excluant les frais d'exécution d'ordonnance et les marges commerciales), et si l'on suppose que l'efficacité et l'innocuité des comparateurs inclus sont similaires, le coût annuel par patient de la trithérapie BGF (1 545 \$) est inférieur de 63 \$ par rapport à FF/UME/VI (1 608 \$), et de 200 \$ par rapport à une combinaison de BUD/FOR et de glycopyrronium (1 745 \$), qui contient les mêmes médicaments que BGF dans deux inhalateurs différents. Si l'on prend en considération les frais d'exécution d'ordonnance et les marges commerciales (selon des estimations réalisées en Ontario), le coût annuel de la trithérapie BGF (1 776 \$ par patient) est supérieur de 237 \$ à celui de la combinaison d'un CSO/BALA et d'un AMLA la moins chère (variations de 1 580 \$ à 2 888 \$ par patient). L'administration de la trithérapie avec un seul inhalateur au lieu de deux permet de réduire les frais d'exécution d'ordonnance, et éventuellement d'économiser les frais

d'exécution de 12 ordonnances par an en cas de renouvellement mensuel des ordonnances. Il convient de noter que toutes les analyses sont fondées sur les prix courants accessibles au public et peuvent ne pas représenter les coûts réels payés par les régimes d'assurance.

## Impact budgétaire.

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur : l'incertitude associée aux parts de marché relatives des comparateurs, l'exclusion de comparateurs qui auraient pu être pertinents, l'incertitude dans les hypothèses relatives au déplacement des parts de marché et l'utilisation des prix accessibles au public pour les comparateurs. L'ACMTS n'a pas procédé à de nouvelles analyses du scénario de référence, acceptant plutôt les économies budgétaires associées au remboursement de la trithérapie BGF, estimées par le promoteur, qui s'élèvent à 13,2 millions de dollars sur 3 ans lorsqu'on ne prend en compte que les coûts des médicaments, ou à 20,6 millions de dollars sur 3 ans lorsqu'on inclut les marges commerciales et les frais d'exécution d'ordonnance basés sur les meilleures estimations compte tenu des données disponibles. Toutefois, les prix confidentiels payés par les provinces et les territoires pourraient réduire ou éliminer ces économies, selon les remises existantes.

## Membres du Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Kerry Mansell, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M<sup>me</sup> Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre

**Date de la réunion :** Le 16 juin 2021

**Absences :** Trois membres du CCEM sont absents.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.