



## Recommandation finale du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments – **version en langage clair**

### ROFLUMILAST

(Daxas– Nycomed Canada Inc.)

**Indication : maladie pulmonaire obstructive chronique**

#### **Recommandation :**

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que Daxas, dont le nom générique est roflumilast, ne soit pas inscrit sur la liste des médicaments assurés dans la prise en charge de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).

#### **Motifs de la recommandation :**

1. Dans les deux études examinées par le CCCEM, menés auprès de la population pour laquelle Daxas a été approuvé par Santé Canada, il n'y a pas de différence réelle entre Daxas et le placebo (soit un comprimé sans médicament actif) au niveau des exacerbations sévères (ou aggravations) de la MPOC, de la qualité de vie ou de la mortalité (les morts).
2. Dans les deux études examinées, les différences entre Daxas et le placebo au niveau des critères de jugement primaires (soit le volume expiratoire maximal en une seconde [VEMS] et le taux d'exacerbations de la MPOC modérées ou sévères) sont faibles.

#### **À noter :**

Aucun des deux études n'a comparé Daxas à un autre traitement contre la MPOC ou n'a permis aux patients d'utiliser des anticholinergiques à action prolongée et/ou par corticoïdes par inhalation durant l'étude. Donc les résultats de ces études ne s'appliquent pas forcément aux patients atteints de la MPOC sévère.

#### **Contexte :**

Daxas appartient à une classe de médicaments appelée inhibiteurs de la phosphodiesterase 4, un type d'anti-inflammatoire. Il réduit l'activité de la phosphodiesterase 4, permettant ainsi une moindre inflammation des poumons. Ceci aide à prévenir le rétrécissement des voies aériennes qui se produit avec la MPOC. Daxas a été indiqué par Santé Canada à titre de traitement d'appoint aux bronchodilatateurs pour le traitement d'entretien de la MPOC sévère associée à la bronchite chronique (c.-à-d., patients qui ont des antécédents de toux et d'expectorations chroniques) chez des adultes ayant des antécédents d'exacerbations fréquentes. Daxas est un. Il est disponible en comprimés de 500 mcg et la posologie approuvée par Santé Canada est de 500 mcg une fois par jour.

### **Recommandation en langage clair**

### **Synthèse des recommandations du CCCEM :**

Pour prendre sa décision, le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen des études médicales sur Daxas et de l'information économique préparée par le fabricant de Daxas. Le CCCEM a également pris en compte les observations de groupes de patients qui pourraient être atteints de la maladie pour laquelle ce médicament est indiqué ou qui pourraient utiliser ce médicament. Ces groupes de patients ont commenté sur des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

### **Essais cliniques**

Deux études ont été incluses dans l'examen du CCCEM. Les études M2-124 (avec 1 523 patients) et M2-125 (avec 1 568 patients) comparent Daxas à titre de 500 mcg par jour au placebo et durent 56 semaines. Pendant les premières quatre semaines, tous les patients reçoivent le placebo. Pour les prochaines 52 semaines, les patients reçoivent le traitement par Daxas ou le placebo. Les patients recrutés sont âgés de 40 ans ou plus et sont atteints de MPOC sévère ou très sévère (soit avec un VEMS  $\leq$  50 % des valeurs prévues) associée à la bronchite chronique et des antécédents d'exacerbations. Environ 50 % des patients dans les deux études reçoivent un traitement par bêta-agonistes à longue durée d'action (BALA) en même temps. Le nombre de fumeurs dans chaque groupe de traitement est similaire. L'utilisation d'anticholinergiques à action prolongée et/ou de corticoïdes par inhalation n'a pas été admise durant les périodes de traitement dans les deux études. Pour les 30 % de patients environ ayant abandonné l'étude, toute donnée après leur retrait n'a pas été rapportée.

Il y avait certains problèmes avec les études. Par exemple, Daxas n'a pas été comparé à d'autres traitements contre la MPOC. D'ailleurs, étant donné les restrictions sur le traitement par anticholinergiques à action prolongée et/ou par corticoïdes par inhalation dans les études, les données probantes sont insuffisantes au niveau de l'efficacité de Daxas lors de son ajout à ces autres traitements.

### **Critères de jugement**

Le PCEM a précisé les critères de jugement au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères suivants : les exacerbations de la MPOC, la qualité de vie, la tolérance à l'effort, l'hospitalisation, la mortalité, le VEMS, l'incidence globale d'effets indésirables et d'effets indésirables graves.

Les deux études avaient les mêmes objectifs principaux, soit de comparer le suivant pour les patients sous Daxas et sous placebo :

- la variation moyenne du départ jusqu'à la fin du traitement au niveau du VEMS (avant médication bronchodilatateur)
- le taux moyen d'exacerbations de la MPOC nécessitant que le patient prenne des corticoïdes (soit par voie orale ou par injection) ou entraînant une hospitalisation ou le décès.

Les analyses supplémentaires du fabricant ont examiné l'incidence d'exacerbations modérées et sévères séparément ; une exacerbation de la MPOC modérée a été définie comme nécessitant des corticoïdes (soit par voie orale ou injection) et une exacerbation sévère comme entraînant une hospitalisation et/ou le décès.

---

### **Recommandation en langage clair**

Réunion du CCCEM – le 18 mai 2011 ; Réexamen du CCCEM – le 20 juillet 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 27 juillet 2011

© ACMTS, 2011

### Résultats

#### **Efficacité théorique ou efficacité clinique**

- Le taux moyen d'exacerbations de la MPOC modérées ou sévères a été statistiquement plus faibles pour Daxas par rapport au placebo dans les deux études. La différence moyenne au niveau des exacerbations modérées ou sévères par patient par an a été de -0,19 pour l'étude M2-124 et de -0,28 pour l'étude M2-125. Dans ces deux études, le taux inférieur d'exacerbations de la MPOC pour Daxas en comparaison au placebo a été imputable aux différences en termes d'exacerbations modérées. Les exacerbations sévères ont été beaucoup moins fréquentes et l'occurrence des exacerbations sévères a été environ la même entre Daxas et placebo.
- Les groupes sous Daxas ont vu des plus fortes hausses (améliorations) du départ jusqu'à la fin du traitement au niveau du VEMS pré-bronchodilatateur (en mL) en comparaison au placebo, indépendamment de leur utilisation de BALA ; différence moyenne : 39 mL et 58 mL dans les études M2-124 et M2-125 respectivement.
- Au niveau de la qualité de vie, telle qu'évaluée par le questionnaire EuroQol-5 dimension, il n'y a pas eu d'amélioration sensible chez les patients sous Daxas en comparaison au placebo. Aucun critère sur la qualité de vie spécifique à la MPOC (par ex. le questionnaire respiratoire du St. George) n'a été étudié dans ces études.
- Aucune de deux études n'a rapporté le nombre total d'hospitalisations, le nombre d'hospitalisations en raison de la MPOC ou la tolérance à l'effort.

#### **Effets néfastes (innocuité et tolérance)**

- Il y avait environ le même nombre de morts et d'événements indésirables graves entre Daxas et le placebo dans les deux études. Néanmoins, l'innocuité à long terme de Daxas reste incertaine étant donné l'absence actuelle de données provenant d'études d'une durée de plus d'un an et le fait que Daxas n'a été commercialisé que depuis peu.
- Dans les deux études, l'incidence de troubles gastrointestinaux et de troubles du système nerveux a été plus élevée chez les patients sous Daxas en comparaison au placebo. La perte de poids moyenne a été de 2,09 kg chez le groupe sous Daxas (selon les données regroupées des études M2-124 et M2-125) contre une prise de poids de 0,08 kg pour le groupe sous placebo.
- Deux patients sous Daxas (aucun patient sous placebo) ont connu des événements liés au suicide : une tentative suicidaire dans M2-124 et un suicide dans M2-125.

#### **Coût et rentabilité**

Le fabricant a présenté de l'information économique prenant en compte trois comparaisons afin d'évaluer les avantages sanitaires sur cinq ans pour le patient atteint de MPOC sévère :

- Daxas en plus de BALA contre BALA seul (fondée sur un groupe de patients sélectionnés des études M2-124 et M2-125 mis en commun)
- Daxas en plus de tiotropium (appelé aussi Spiriva) contre tiotropium seul (fondée sur l'étude M2-128, évaluant des patients atteints de MPOC sévère et modérée qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion de l'étude méthodique du PCEM)
- Daxas en plus de tiotropium contre tiotropium en plus d'un corticoïde par inhalation/BALA (fondée sur une comparaison de l'étude M2-128 et l'étude OPTIMAL, qui ne répondait pas aux critères de l'étude méthodique du PCEM).

Il y avait quelques problèmes avec l'information économique fournie par le fabricant. Le fabricant a fait l'hypothèse que Daxas permettrait des avantages constants sur la période

---

### Recommandation en langage clair

Réunion du CCCEM – le 18 mai 2011 ; Réexamen du CCCEM – le 20 juillet 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 27 juillet 2011

© ACMTS, 2011

d'analyse de cinq ans. Cependant, le taux observé d'exacerbations dans les études était similaire par la semaine 44 pour Daxas en plus de BALA par rapport au BALA seul. D'ailleurs, aucune différence sensible n'a été observée au niveau de la qualité de vie lors de ces études.

Aux doses recommandées, le coût journalier de Daxas (de 2,10 \$) est le même que celui de tiotropium (Spiriva). Daxas est plus coûteux en comparaison aux BALA (de 1,45 \$ à 1,87 \$).

### Observations de groupes de patients :

Voici le résumé des observations transmises par quatre groupes de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Les symptômes les plus gênants et inconfortables rapportés sont la dyspnée et l'excès de mucosité. On suggère que le soulagement des symptômes et la prévention d'exacerbations sont primordiaux à la prise en charge de la MPOC.
- On constate que l'incapacité du patient à travailler ou à réaliser des tâches quotidiennes entraîne un fardeau important pour le soignant. Les groupes de patients souhaitent attirer l'attention du CCCEM sur une étude à propos de l'étendue et de la nature du fardeau ressenti par le soignant d'un patient atteint de la MPOC avancée.
- Les patients indiquent qu'ils sont prêts à subir des effets indésirables si le traitement leur offre une qualité de vie meilleure.

### Autres sujets de discussion :

- Le Comité note qu'aucune étude examinée n'a porté sur le patient atteint d'une MPOC sévère traité par les anticholinergiques à action prolongée en plus d'un BALA et des corticoïdes par inhalation. Le fabricant a annoncé son projet pour l'étude REACT, une étude de 52 semaines comparant Daxas au placebo chez le patient atteint de la MPOC traité par une combinaison fixe de BALA et de corticoïdes par inhalation, avec ou sans anticholinergiques à action prolongée.
- Le Comité souligne que le taux plus faible d'exacerbations de MPOC modérées ou sévères regroupées pour Daxas en comparaison au placebo est attribuable à la différence en termes d'exacerbations modérées plutôt que d'exacerbations sévères. Le Comité a commenté sur une analyse exploratoire de la FDA des résultats des études M2-124 et M2-125 laissant penser que le taux plus bas d'exacerbations de MPOC modérées ou sévères observé avec Daxas en comparaison au placebo s'est atténué entre les semaines 28 et 36 et a disparu avant la fin de l'étude.
- Le Comité estime que la validité des résultats des études a été compromise par le grand nombre de patients ayant abandonné les études et n'ayant pas suivi les règles des études.
- Le Comité remarque que les études n'ont pas recueilli des données sur un grand nombre de critères qui sont d'importance aux patients, tels que la capacité à travailler ou à effectuer des tâches quotidiennes et les variations de la qualité de vie spécifiques à la MPOC.
- Étant donné l'avantage minime pour le patient démontré par les études examinées, le Comité soulève ses préoccupations quant à la perte de poids moyenne plus élevée et la fréquence plus importante d'effets indésirables liés à la neuropsychiatrie et au suicide observés chez les patients sous Daxas.

---

### Recommandation en langage clair

Réunion du CCCEM – le 18 mai 2011 ; Réexamen du CCCEM – le 20 juillet 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 27 juillet 2011

© ACMTS, 2011

### Membres du CCCEM :

Les D<sup>rs</sup> Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Yvonne Shevchuk et James Silvius, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

### Réunion du 18 mai 2011

#### Membres absents :

Aucun

#### Conflits d'intérêts :

Aucun

### Réunion du 20 juillet 2011

#### Membres absents :

Aucun

#### Conflits d'intérêts :

Aucun

### À propos du présent document :

La présente version en langage clair de la recommandation finale au sujet du médicament examiné, formulée par le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM), s'inspire de la version technique de la recommandation.

Avant de formuler sa recommandation, le CCCEM a pris en considération les données probantes cliniques et pharmacoéconomiques les plus concluantes, disponibles alors. Les professionnels de la santé et les personnes désirant obtenir de l'information détaillée sont priés de se reporter à la version technique qui paraît dans la [base de données sur les médicaments du PCEM](http://www.acmts.ca/fr) sur le site Web de l'ACMTS (<http://www.acmts.ca/fr>).

### À propos du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM)

Le CCCEM relève de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Il est composé d'experts dans le domaine de l'évaluation des médicaments et de représentants du public. Il formule des recommandations sur la pertinence d'inscrire ou non les médicaments examinés sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance-médicaments publics participants; il n'en demeure pas moins que ce sont les régimes d'assurance-médicaments qui prennent les décisions à ce sujet.

La recommandation du Comité, de couvrir ou non le médicament, repose sur l'examen, éclairé par des données probantes, de l'efficacité clinique et de la sûreté du médicament, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options de traitement disponibles. Le PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

---

### Recommandation en langage clair

Réunion du CCCEM – le 18 mai 2011 ; Réexamen du CCCEM – le 20 juillet 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 27 juillet 2011

© ACMTS, 2011

page 5 sur 6

## Programme commun d'évaluation des médicaments

La recommandation du CCCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme. L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément territorial du pays, ou d'une société pharmaceutique.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels.

*Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.*

---

### Recommandation en langage clair

Réunion du CCCEM – le 18 mai 2011 ; Réexamen du CCCEM – le 20 juillet 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 27 juillet 2011

© ACMTS, 2011

page 6 sur 6