



Programme commun d'évaluation
des médicaments
Sommaires clinique et pharmacoéconomique

Décembre 2016

Médicament	furoate de fluticasone et vilantérol (Breo Ellipta)
Indication	BREO ELLIPTA (furoate de fluticasone et vilantérol) est indiqué dans le traitement d'entretien à long terme, à raison d'une fois par jour, de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), dont la bronchite chronique ou l'emphysème, et afin de réduire les poussées de la maladie chez les patients ayant des antécédents.
Demande d'inscription	Le traitement d'entretien de la MPOC modérée ou grave, afin de réduire les poussées de la maladie.
Fabricant(s)	GlaxoSmithKline

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

Sommaire de l'examen clinique

Introduction

La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) est un trouble respiratoire caractérisé par l'obstruction progressive, quoique réversible en partie, des voies respiratoires et l'hyperinflation pulmonaire, des manifestations systémiques et des poussées dont la fréquence et la gravité augmentent avec le temps^{1,2}. Les sous-types de MPOC se chevauchent, nombre de personnes présentant des traits de la bronchite chronique et de l'emphysème, ainsi que des signes d'asthme, affection fondamentalement différente de la MPOC². Selon un rapport de Statistique Canada publié en 2009, la MPOC touche 4 % de la population canadienne âgée de 35 ans ou plus³. Les objectifs de la prise en charge de la MPOC consistent à prévenir l'aggravation de la maladie, à réduire la fréquence et la gravité des poussées, à atténuer les symptômes, à améliorer la tolérance à l'effort et la capacité d'accomplir les activités de la vie quotidienne, à traiter les poussées et les complications, à améliorer l'état de santé et à diminuer la mortalité¹.

La gravité de la maladie, déterminée selon les symptômes, l'incapacité et l'évaluation spirométrique, et la fréquence des poussées aigües dictent les décisions sur la prise en charge. La désaccoutumance au tabac représente le plus sûr moyen de réduire le risque de MPOC et la seule intervention capable de freiner le déclin de la fonction pulmonaire². Les bronchodilatateurs, à savoir les agonistes bêtas à longue durée d'action (ABLA), les antagonistes muscariniques et le salbutamol représentent les piliers de la pharmacothérapie de la MPOC². Les agonistes bêtas à longue durée d'action (ABLA), les antagonistes muscariniques ou anticholinergiques à longue durée d'action (AMLA) et les associations d'un ABLA et d'un corticostéroïde en inhalation (CSI) sont les médicaments les plus couramment utilisés dans le traitement de la MPOC au Canada. Souvent, l'antagoniste muscarinique et l'agoniste bêta sont utilisés ensemble pour obtenir une amélioration optimale de la dyspnée et de la fonction pulmonaire. Le corticostéroïde en inhalation n'est pas tant utile en cas de maladie d'intensité légère; il occupe une plus grande place dans la prise en charge de la maladie modérée ou grave ou en cas de persistance des symptômes⁴⁻⁶. Dans les cas où la MPOC s'accompagne d'asthme ou d'éosinophilie pulmonaire, le CSI peut être bénéfique⁷⁻⁹. Le médicament en inhalation se présente habituellement sous la forme d'un aérosol doseur ou d'un inhalateur à poudre sèche.

Indication à l'étude
Breo Ellipta (furoate de fluticasone et vilantérol) est indiqué dans le traitement d'entretien à long terme, à raison d'une fois par jour, de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), dont la bronchite chronique ou l'emphysème, et afin de réduire les poussées de la maladie chez les patients ayant des antécédents.
Mention d'inscription demandée par le promoteur
Le traitement d'entretien de la MPOC modérée ou grave, afin de réduire les poussées de la maladie

Le présent sommaire rend compte de l'examen méthodique effectué pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'association médicamenteuse furoate de fluticasone et vilantérol (FF/V; Breo Ellipta) dans le traitement de la MPOC, y compris la bronchite chronique et l'emphysème.

Résultats et interprétation

Études retenues

Dix essais cliniques comparatifs, randomisés (ECR) et à double insu (DI) satisfont les critères d'inclusion établis pour les besoins de l'examen méthodique. Cinq sont des essais comparatifs avec traitement de référence, soit l'association de propionate de fluticasone et de salmétérol (PF-S) (Advair) dans quatre d'entre eux (études 2352, 3107, 3109 et 6974) et le tiotropium (étude 5805) dans l'autre. L'une des études où le comparateur actif est l'association PF-S l'utilise à la dose de 500 µg-50 µg (étude 3107), alors que les autres l'utilisent à la dose de 250 µg-50 µg. Trois des dix essais cliniques sont des essais comparatifs avec placebo : deux comprenant des groupes parallèles utilisant le placebo, l'association furoate de fluticasone et vilantérol (FF-V), le furoate de fluticasone ou le vilantérol (études 2206 et 2207) et l'autre étant une étude en chassé-croisé évaluant l'association FF-V à trois doses comparativement au placebo (étude 946). Enfin, deux essais cliniques comparent l'association FF-V au vilantérol (études 2871 et 2970). La durée du traitement va de 4 semaines dans l'étude en chassé-croisé à 52 semaines dans les études comparant FF-V au vilantérol en passant par 12 semaines dans les essais cliniques comparatifs avec traitement de référence et 24 semaines dans les essais cliniques comparatifs avec placebo.

La brève durée (12 semaines) des études comparant FF-V au PF-S ou au tiotropium pose problème dans l'évaluation, notamment en ce qui concerne l'évaluation d'effets néfastes graves comme la pneumonie. D'autre part, notons les problèmes de validité externe relevant de la population relativement jeune (âge minimal de 40 ans) et de la grande proportion de patients chez qui l'obstruction est réversible sous l'effet du bronchodilatateur, ce qui laisse entrevoir la possibilité que l'obstruction soit due à de l'asthme.

Efficacité

a) Mortalité

Études comparatives avec traitement de référence

Dans l'étude 6974, un décès survient dans le groupe FF-V et trois dans le groupe PF-S. Les études comparatives avec PF-S comptent un décès chacune. Dans l'étude 5805, deux personnes du groupe du tiotropium sont décédées, mais aucune du groupe FF-V. L'arrêt cardiorespiratoire est la cause de décès la plus courante toutes études confondues. Il n'y a pas de décès des suites de la MPOC dans les études comparatives avec traitement de référence.

Études comparatives avec placebo

Quelques décès surviennent dans les études 2206 et 2207. Dans les groupes de FF-V et du placebo, un patient décède pendant le traitement. On ne compte aucun décès dans le groupe du furoate de fluticasone, mais on en dénombre trois dans le groupe du vilantérol. Il n'y a pas de décès des suites de la MPOC.

Études comparatives avec vilantérol

Dans les études comparatives avec vilantérol, huit décès surviennent dans les groupes FF-V et huit dans les groupes du vilantérol. Deux décès sont attribuables à la MPOC, un dans un groupe FF-V, l'autre dans un groupe du vilantérol.

b) Qualité de vie

Études comparatives avec traitement de référence

Les études 3107 et 5805 évaluent la qualité de vie à l'aide du questionnaire St. Georges's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Plus le score diminue, plus l'état s'améliore. Il n'y a pas de différences de variation de score du début de l'étude au terme du traitement entre FF-V et PF-S ou entre FF-V et

tiotropium. [REDACTED]

Études comparatives avec placebo

Les études comparatives avec placebo (2206 et 2207) évaluent la qualité de vie à l'aide du questionnaire Chronic Respiratory Questionnaire – Self-Administered Scale (CRQ-SAS). On note une amélioration statistiquement significative à la sous-échelle de dyspnée de l'instrument au terme du traitement par FF-V comparativement au placebo, tant dans l'étude 2206 (différence moyenne entre les groupes [intervalle de confiance (IC) à 95 %] de 0,30 [0,06 à 0,54], $P = 0,014$) que dans l'étude 2207 (différence moyenne entre les groupes [IC à 95 %] de 0,24 [0,02 à 0,46], $P = 0,029$). Considérés isolément, les éléments constitutifs de FF-V, le furoate de fluticasone et le vilantérol, ne produisent pas d'amélioration des scores par rapport au placebo. De même, on observe une amélioration statistiquement significative du point de vue du score total au questionnaire CRQ-SAS dans le groupe FF-V comparativement au groupe placebo dans l'étude 2206 (différence moyenne entre les groupes [IC à 95 %] de 0,25 [0,07 à 0,42], $P = 0,005$) et dans l'étude 2207 (différence moyenne entre les groupes [IC à 95 %] de 0,21 [0,04 à 0,38], $P = 0,015$), et les éléments constitutifs de FF-V ne parviennent pas à produire d'amélioration par rapport au placebo.

Les études comparatives avec vilantérol et l'étude en chassé-croisé ne disent rien à propos de la qualité de vie.

c) Volume expiratoire maximal par seconde

Études comparatives avec traitement de référence

La variation du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) moyen pondéré en 24 heures (de 0 h à 24 h) par rapport à la valeur initiale représente le critère d'évaluation principal dans toutes les études comparatives avec traitement de référence. Ainsi, du point de vue de la moyenne pondérée du VEMS en 24 heures, il n'y a pas de différence statistiquement significative de variation moyenne par les moindres carrés au terme du traitement de 12 semaines entre FF-V et PF-S dans trois de quatre études.

L'étude 3109 fait exception : hausse de 0,174 dans le groupe FF-V et hausse de 0,094 dans le groupe PF-S ($P < 0,001$). Enfin, il n'y a pas de différence statistiquement significative sous cet angle au terme de 12 semaines entre FF-V et tiotropium dans l'étude 5805.

Dans les deux études (3107 et 6974) examinant la variation moyenne par les moindres carrés du VEMS de creux au terme de 12 semaines, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre FF-V et PF-S ni entre FF-V et tiotropium.

[REDACTED]

Études comparatives avec placebo

Dans les études 2206 et 2207, la variation moyenne du VEMS dans les quatre heures de l'administration du médicament (0 h à 4 h) et du VEMS de creux au terme de 24 semaines dénote une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo. Ces deux paramètres sont les critères d'évaluation principaux des deux études.

Pour ce qui est du VEMS de creux, la différence entre les groupes quant à la variation moyenne par rapport à la valeur initiale (IC à 95 %) est de 0,115 ([0,060 à 0,169], $P < 0,001$) dans l'étude 2206 et de 0,145 ([0,095 à 0,196], $P < 0,001$) dans l'étude 2207. Si l'on considère isolément les éléments constitutifs de FF-V, l'amélioration est plus grande avec le vilantérol (étude 2206 : variation moyenne \pm écart type [ET] de 0,111 \pm 0,256; étude 2207 : 0,109 \pm 0,254) qu'avec le furoate de fluticasone (étude 2206 : 0,089 \pm 0,284; étude 2207 : 0,034 \pm 0,241).

Pour ce qui est du VEMS de 0 h à 4 h, la différence entre les groupes quant à la variation moyenne par rapport à la valeur initiale (IC à 95 %) dans l'étude 2206 est de 0,173 ([0,123 à 0,224], $P < 0,001$) dans le groupe FF-V comparativement au groupe du placebo et, dans l'étude 2207, de 0,214 ([0,161 à 0,266], $P < 0,001$) dans le groupe FF-V comparativement au groupe du placebo.

Des études examinent le VEMS de creux dans certains sous-groupes. Seule l'étude 2206 fait état de ce paramètre selon le degré initial de réversibilité de l'obstruction des voies respiratoires; la direction de la réponse thérapeutique sous cet angle est la même chez les patients dont l'obstruction est réversible au début de l'étude et chez les autres. Aucune valeur P n'est mentionnée. La question du tabagisme au début de l'étude (fumeur ou ancien fumeur) ne semble pas influencer sur la variation du VEMS de creux, quoique seule l'étude 2207 aborde le sujet.

Études comparatives avec le vilantérol

Les études 2871 et 2970 ne disent rien du VEMS de 0 h à 4 h ni du VEMS en 24 heures (0 h à 24 h). On note une amélioration statistiquement significative sous l'angle de la variation moyenne du VEMS de creux au terme de 52 semaines dans le groupe FF-V comparativement au groupe du vilantérol (différence moyenne entre les groupes [IC à 95 %] quant à la variation par rapport à la valeur initiale : 0,058 [0,027 à 0,090], $P < 0,001$) dans l'étude 2871, mais pas dans l'étude 2970.

Étude en chassé-croisé

La variation moyenne par les moindres carrés du VEMS moyen dans la période 0 h – 24 h et du VEMS de creux en 4 semaines dénote une amélioration statistiquement significative sur les deux plans dans le groupe FF-V par rapport au groupe du placebo dans l'étude 946. En ce qui a trait au VEMS de 0 h à 24 h, la différence de variation moyenne par les moindres carrés entre les groupes (IC à 95 %) est de 0,220 ([0,165 à 0,275], $P < 0,001$) et, pour ce qui est du VEMS de creux, elle est de 0,177 ([0,097 à 0,257], $P < 0,001$).

d) Symptômes

Études comparatives avec traitement de référence

[REDACTED]

Études comparatives avec placebo

L'amélioration moyenne du score total au questionnaire CRQ-SAS et du score à la sous-échelle de dyspnée est statistiquement plus grande avec FF-V qu'avec le placebo au terme de 24 semaines dans les études 2206 et 2207. La rubrique de la qualité de vie présente plus de renseignements sur ce sujet.

L'évaluation d'autres symptômes se fonde sur le journal des patients rendant compte de la toux, des expectorations et de l'essoufflement pendant les 24 semaines de traitement; ces symptômes s'atténuent dans une proportion statistiquement significative dans le groupe FF-V par rapport au groupe du placebo dans les études 2206 et 2207.

Études comparatives avec vilantérol

Les scores de dyspnée (journal tenu selon un système de réponse vocale interactif) dans la période de 52 semaines dénotent une amélioration statistiquement significative dans le groupe FF-V comparativement au groupe du vilantérol dans les études 2871 (différence moyenne par les moindres carrés entre les groupes [IC à 95 %] : $-0,08$ [$-0,14$ à $-0,01$], $P = 0,019$) et 2970 ($-0,11$ [$-0,17$ à $-0,05$], $P < 0,01$). Ces études font également état de la proportion des périodes de 24 heures sans augmentation des expectorations, mais ne présentent pas l'analyse statistique de cette variable.

Étude en chassé-croisé

Cette étude ne dit rien des symptômes.

e) Poussées de la maladie

Études comparatives avec traitement de référence

Le nombre de poussées est du même ordre dans les groupes FF-V et PF-S des deux études qui en font état (respectivement six et sept dans l'étude 3107,

bien que, pour ces études, ce paramètre ne représente pas un critère d'efficacité mais un critère d'innocuité. Ces études ne mentionnent pas d'analyses statistiques de ce paramètre. Selon les rapports d'étude, toutes les poussées ont été maîtrisées, la plupart grâce à la corticothérapie orale.

On ne peut rien conclure quant aux caractéristiques des cas de poussée nécessitant une hospitalisation, notamment parce qu'ils sont peu nombreux.

Études comparatives avec placebo

Les études 2206 et 2207 font état des poussées comme suit : 9 % dans le groupe FF-V et 10 % dans le groupe placebo pour ce qui est de l'étude 2206, et respectivement 6 % et 10 % dans l'étude 2207. Elles ne présentent pas d'analyse statistique de cette variable.

Études comparatives avec vilantérol

Le taux annualisé de poussées modérées ou graves est le principal critère d'évaluation des études 2871 et 2970. Dans ces deux études, ce taux est statistiquement plus bas dans le groupe FF-V que dans le groupe du vilantérol (étude 2871 : moyenne par les moindres carrés de 0,70 comparativement à 1,05,

$P < 0,001$; étude 2970 : moyenne par les moindres carrés de 0,92 comparativement à 1,14, $P = 0,024$). Il en va de même pour le taux annualisé de poussées de toute intensité : 0,92 dans le groupe FF-V contre 1,37 dans le groupe vilantérol de l'étude 2871 ($P < 0,001$) et 1,25 comparativement à 1,55 ($P = 0,034$) dans l'étude 2970. Ces études rapportent également le délai de première poussée modérée ou grave en tant que rapport de risque (RR); il y a une amélioration statistiquement significative de ce point de vue dans le groupe FF-V par rapport au groupe du vilantérol dans l'étude 2871 (RR [IC à 95 %] : 0,72 [0,59 à 0,89]) et dans l'étude 2970 (0,80 [0,66 à 0,99], $P = 0,036$).

Les études répartissent les poussées selon leur intensité (modérée ou grave) et selon l'utilisation de ressources sanitaires (soins à domicile, consultation médicale, etc.), mais ne présentent pas d'analyses statistiques. Notons cependant que, dans les deux études, les poussées modérées sont moins nombreuses dans le groupe FF-V que dans le groupe du vilantérol (étude 2871 : 71 contre 81; étude 2970 : 265 contre 346). Dans l'étude 2871, les poussées graves sont moins nombreuses dans le groupe FF-V que dans le groupe du vilantérol (36 contre 46), mais il n'y a pas de différence dans l'étude 2970 (41 contre 39).

Les études font état d'analyses de sous-groupes formés selon la réversibilité de l'obstruction des voies respiratoires sous l'effet d'un bronchodilatateur (étude 2970) et selon le tabagisme (étude 2871) pour déterminer l'influence de ces variables sur les résultats ayant trait au principal critère d'évaluation de l'efficacité; il n'y a pas d'effet précis sur le taux annuel de poussées modérées ou graves. Toutefois, les études ne mentionnent pas de valeurs P .

Étude en chassé-croisé

L'étude 946 ne fait pas état des poussées.

f) Utilisation des ressources

Études comparatives avec traitement de référence

[REDACTED]

La majorité des patients aux prises avec une poussée sont soumis à une corticothérapie orale et nombre d'entre eux sont également soumis à une antibiothérapie (dans 50 % à 100 % des poussées).

Études comparatives avec placebo

Pour ce qui est des patients subissant une poussée grave, on note un même nombre de jours (33) d'hospitalisation à une unité de soins dans le groupe FF-V et dans le groupe du placebo de l'étude 2871. On compte 20 jours d'hospitalisation dans le groupe du furoate de fluticasone et 45 dans le groupe du vilantérol. Il n'est pas fait mention d'analyses statistiques.

[REDACTED]

Études comparatives avec vilantérol

[REDACTED]

Étude en chassé-croisé

L'étude 946 ne dit rien des hospitalisations.

g) Effets néfastes

La proportion de patients subissant un incident indésirable varie dans les études comparatives avec traitement de référence, allant de 20 % à 36 %, et l'incidence augmente dans les études durant 24 ou 52 semaines. La pneumonie est rare (moins de 1 % des patients), et l'on ne décèle pas de franche différence entre les groupes quant à l'incidence de pneumonie dans les études comparatives avec traitement de référence. Dans les études comparatives avec placebo, l'on compte six cas de pneumonie parmi les patients traités par FF-V et trois parmi les patients prenant le placebo. Dans les études comparatives avec vilantérol de 52 semaines, il semble y avoir une hausse numérique du risque de pneumonie avec FF-V par rapport au vilantérol (51 patients comparativement à 27 patients, pour les deux études). La céphalée est l'effet indésirable le plus courant dans tous les groupes des études.

Les incidents indésirables graves sont rares, allant de 1 % à 5 %, dans les études de 12 semaines comparatives avec traitement de référence. Dans les études comparatives avec placebo, la proportion de patients subissant un incident indésirable grave est plus grande, variant de 3 % à 8 %. Dans les études de 52 semaines comparatives avec vilantérol, cette proportion va de 14 % à 17 %. La MPOC est l'incident le plus fréquent.

Les abandons pour cause d'effets indésirables vont de moins de 1 % à 4 % dans les études de 12 semaines comparatives avec traitement de référence, de 6 % à 12 % dans les études comparatives avec placebo et de 5 % à 9 % dans les études comparatives avec vilantérol.

Autres considérations

D'après le rapport d'examen de Santé Canada, l'association de furoate de fluticasone et de vilantérol est le premier médicament d'usage autorisé au Canada dans la réduction des poussées de la MPOC.

Le furoate de fluticasone seul ou le vilantérol seul ne sont pas d'usage autorisé au Canada.

Sommaire pharmacoéconomique

Par comparaison avec des associations ABLA-CSI couvertes par des régimes d'assurance médicaments publics dans le traitement de la MPOC, FF-V, au prix, tenu confidentiel à la demande du fabricant, de [REDACTED] \$ l'inhalateur (cout journalier de [REDACTED] \$ à raison de 100 µg-25 µg par jour) est moins cher que PF-S (3,25 \$ à 4,61 \$ par jour pour 250 µg-50 µg ou 500 µg-50 µg deux fois par jour) et [REDACTED] que l'association de budésonide et de formotérol (BU-F) (2,76 \$ par jour pour 400 µg-12 µg deux fois par jour). S'il était couvert et en supposant que l'hypothèse de l'efficacité et de l'innocuité équivalentes est vraie, FF-V n'entraînerait pas de cout supplémentaire au patient à qui il serait prescrit de préférence à une autre association ABLA-CSI, mais il serait plus couteux que l'anticholinergique à longue durée d'action en monothérapie (1,77 \$ à 2,35 \$ par jour), autre option recommandée dans le traitement de la MPOC modérée ou grave. Pour qu'il y ait équivalence de cout entre FF-V et les anticholinergiques à longue durée d'action, le prix de FF-V devrait diminuer de [REDACTED].

Conclusion

Les résultats de cinq essais cliniques comparatifs avec traitement de référence indiquent que l'association furoate de fluticasone et vilantérol est tout aussi efficace que l'association propionate de fluticasone et salmétérol pour ce qui est d'améliorer le VEMS et de réduire la fréquence des poussées, et tout aussi efficace que le tiotropium pour ce qui est du VEMS, et ce, pendant 12 semaines. L'étude qui compare l'association furoate de fluticasone et vilantérol au tiotropium ne considère pas les poussées comme étant le critère d'évaluation de l'efficacité. Comparativement au vilantérol seul et sur une période d'un an, l'association furoate de fluticasone et vilantérol réduit les poussées, mais les résultats ayant trait à l'amélioration du VEMS sont disparates. Au chapitre des effets néfastes, y compris la pneumonie, l'association furoate de fluticasone et vilantérol est comparable à l'association propionate de fluticasone et salmétérol ou au tiotropium. Dans les études de 52 semaines, l'incidence de pneumonie est plus grande numériquement dans le groupe furoate de fluticasone et vilantérol que dans le groupe du vilantérol seul. Ce sont justement des études au long cours qui nous en diront plus sur l'écart de risque de pneumonie entre l'association furoate de fluticasone et vilantérol et les traitements de référence.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DES ÉTUDES COMPARANT FF-V ET PF-S

	Étude 3107		Étude 6974		Étude 3109		Étude 2352	
	FF-V 100-25 N = 266	PF-S 500-50 N = 262	FF-V 100-25 N = 260	PF-S 250-50 N = 259	FF-V 100-25 N = 259	PF-S 250-50 N = 252	FF-V 100-25 N = 259	PF-S 250-50 N = 252
VEMS moyen pondéré 0 h – 24 h								
Variation moyenne MC par rapport à la valeur initiale (ET) en litres au jour 84	0,130 (0,222)	0,108 (0,221)	0,168 (0,012)	0,142 (0,012)	0,174 (0,015)	0,094 (0,016)	0,142 (0,018)	0,114 (0,018)
DM-MC (IC à 95 %)	0,022 (-0,018 à 0,063)		0,025 (-0,008 à 0,059)		0,080 (0,037 à 0,124)		0,029 [-0,022 à 0,080]	
Valeur P	P = 0,282		P = 0,137		P < 0,001		P = 0,267	
VEMS de creux								
Moyenne pondérée (ET) en litres au jour 85	0,111 (0,241)	0,088 (0,241)	0,151 (0,0126)	0,121 (0,0125)	PI	PI	PI	PI
DM-MC (IC à 95 %)	0,023 [-0,020-0,066]		0,030 [-0,005 à 0,065]		PI	PI	PI	PI
Valeur P	PI		PI					
Score total SGRQ								
Variation moyenne (ET), semaine 12	-4,3 (11,8)	-3,0 (11,8)	PI	PI	PI	PI	PI	PI
DM-MC (IC à 95 %)	-1,3 [-3,5 à 0,8]		PI	PI	PI	PI	PI	PI
Valeur P	PI							
Décès (toutes causes confondues)								
Pendant le traitement, n (%)	1	0	1	3	0	1	1	0
Décès, MPOC								
Pendant le traitement, n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Poussées								
Total	6	7	■	■	PI	PI	PI	PI
Abandons								
Total, n (%)	23 (9)	16 (6)	46 (11)	45 (11)	21 (8)	24 (9)	20 (8)	15 (6)
Incidents indésirables graves								
n (%)	6 (2)	3 (1)	13 (3)	20 (5)	3 (1)	8 (3)	5 (2)	3 (1)

SOMMAIRE DU PCEM SUR BREO ELLIPTA

	Étude 3107		Étude 6974		Étude 3109		Étude 2352	
	FF-V 100-25 N = 266	PF-S 500-50 N = 262	FF-V 100-25 N = 260	PF-S 250-50 N = 259	FF-V 100-25 N = 259	PF-S 250-50 N = 252	FF-V 100-25 N = 259	PF-S 250-50 N = 252
Abandons pour cause d'effets indésirables								
n (%)	6 (2)	3 (1)	14 (3)	16 (4)	4 (2)	8 (3)	5 (2)	1 (< 1)
Pneumonie								
n (%)	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)	4 (< 1)	1 (< 1)	0	2 (< 1)	0

DM-MC = différence moyenne par les moindres carrés; ET = écart type; FF-V = furoate de fluticasone + vilantérol; IC = intervalle de confiance; mMRC = Modified Medical Research Council Dyspnea Scale; MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique; PF-S = propionate de fluticasone + salmétérol; PI = pas indiqué; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; V = vilantérol; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde.

Sources : rapport de l'étude 3107¹⁰, rapport de l'étude 6974¹¹, rapport de l'étude 3109¹² et rapport de l'étude 2352¹³

TABLEAU 2 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DES ÉTUDES COMPARANT FF-V ET TIOTROPIUM

	Étude 5805	
	FF-V 100-25 N = 310	TIO 18 N = 313
VEMS moyen pondéré 0 h – 24 h		
Variation moyenne MC par rapport à la valeur initiale (ET) en litres au jour 84	0,117 (0,013)	0,095 (0,0138)
DM-MC (IC à 95 %)	0,022 (–0,012 à 0,055)	
Valeur <i>P</i>	<i>P</i> = 0,201	
VEMS de creux		
Moyenne pondérée (ET) en litres au jour 85	0,098 (0,013)	0,093 (0,014)
DM-MC (IC à 95 %)	0,005 (–0,029 à 0,039)	
Valeur <i>P</i>	PI	
Score total SGRQ		
Variation moyenne (ET), semaine 12		
DM-MC (IC à 95 %)		
Valeur <i>P</i>		
Symptômes (toux)		
Variation moyenne (ET) par rapport au début, semaines 1–12		
Différence de variation entre les groupes (IC à 95 %)		
Valeur <i>P</i>		
Symptômes (essoufflement)		
Variation moyenne (ET) par rapport au début, semaines 1–12		
Différence de variation entre les groupes (IC à 95 %)		
Valeur <i>P</i>		
Symptômes (crachat)		
Variation moyenne (ET) par rapport au début, semaines 1–12		
Différence de variation entre les groupes (IC à 95 %)		
Valeur <i>P</i>	<i>P</i> = 0,729	
Décès (toutes causes confondues)		
Pendant le traitement, n (%)	0	2
Décès, MPOC		
Pendant le traitement, n (%)	0	0
Poussées		
Total		
Abandons		
Total, n (%)	19 (6)	39 (12)
Incidents indésirables graves		
n (%)	10 (3)	10 (3)
Abandons pour cause d'effets indésirables		
n (%)	6 (2)	12 (4)
Incidents indésirables (pneumonie)		
n (%)	2 (< 1)	0

DM-MC = différence moyenne par les moindres carrés; ET = écart type; FF-V = furoate de fluticasone + vilantérol; IC = intervalle de confiance; MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique; PF-S = propionate de fluticasone + salmétérol; PI = pas indiqué; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; TIO = tiotropium; V = vilantérol; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde.

Source : rapport de l'étude 5805¹⁴

TABLEAU 3 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DES ÉTUDES COMPARATIVES AVEC PLACÉBO

VEMS moyen pondéré 0 h – 4 h	Étude 2206				Étude 2207			
	FF-V 100-25 N = 206	Placébo N = 207	FF 100 N = 206	V25 N = 205	FF-V 100-25 N = 204	Placébo N = 1555	FF 100 N = 204	V25 N = 203
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale (ET) au jour 168	■	■	■	■	■	■	■	■
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	■				■			
Valeur P (comparativement au placebo)	■		■	■	■		■	■
VEMS de creux								
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale (ET) au jour 169	■	■	■	■	■	■	■	■
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	■				■			
Valeur P (comparativement au placebo)	■		■	■	■		■	■
CRQ-SAS (dyspnée)								
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale (ET) au jour 168	■	■	■	■	+	+	+	+
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	■				■			
Valeur P (comparativement au placebo)	■		■	■	■		■	■
CRQ-SAS (score total)								
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale (ET) au jour 168	■	■	■	■	+	+	+	+
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	■				■			
Valeur P (comparativement au placebo)	■		■	■	■		■	■
Symptômes (toux)								
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale (ET) au jour 168	■	■	■	■	+	+	+	+
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)	■				■			
Valeur P (comparativement au placebo)	■		■	■	■		■	■
Symptômes (crachat)								
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale (ET) au jour 168	■	■	■	■	■	■	■	■

SOMMAIRE DU PCEM SUR BREO ELLIPTA

VEMS moyen pondéré 0 h – 4 h	Étude 2206				Étude 2207			
	FF-V 100-25 N = 206	Placébo N = 207	FF 100 N = 206	V25 N = 205	FF-V 100-25 N = 204	Placébo N = 1555	FF 100 N = 204	V25 N = 203
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)								
Valeur P (comparativement au placebo)								
Symptômes (essoufflement)								
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale (ET) au jour 168								
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)								
Valeur P (comparativement au placebo)								
Décès								
Pendant le traitement, n (%)								
En période de suivi, n (%)								
Poussées								
Patients, n (%)								
Abandons								
Total, n (%)								
Incidents indésirables graves								
n (%)								
Abandons pour cause d'effets indésirables								
n (%)								
Incidents indésirables (pneumonie)								
n (%)								

CRQ-SAS = Chronic Respiratory Questionnaire Self-Administered Standardized; DM = différence moyenne; ET = écart type; FF = furoate de fluticasone; FF-V = furoate de fluticasone + vilantérol; IC = intervalle de confiance; MC = par les moindres carrés; mMRC = Modified Medical Research Council Dyspnea Scale; MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique; V = vilantérol; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde.

Sources : rapport de l'étude 2206¹⁵ et rapport de l'étude 2207¹⁶

TABLEAU 4 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DES ÉTUDES COMPARATIVES AVEC VILANTÉROL

	Étude 2871		Étude 2970	
	FF-V 100-25 N = 403	V25 N = 409	FF-V 100-25 N = 403	V25 N = 409
VEMS de creux				
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale (ET) à la semaine 52	0,018 (0,0112)	-0,040 (0,0114)	0,005 (0,0115)	-0,019 (0,0116)
Différence de variation entre les groupes (IC à 95 %)	0,058 (0,027 à 0,090)		0,024 (-0,008 à 0,056)	
Valeur P	P < 0,001		P = 0,143	
Score de dyspnée (journal SRVI)				
Moyenne MC (ET), semaines 1-52	-0,31 (0,02) N = 399	-0,23 (0,02) N = 407	-0,20 (0,02) N = 401	-0,09 (0,02) N = 407
Valeur P	P = 0,019		P < 0,001	
Symptômes (% de périodes de 24 h avec augmentation des expectorations)				
Moyenne initiale (ET)				
Moyenne semaines 1-52 (ET)				
Valeur P				
Décès (toutes causes confondues)				
Pendant le traitement, n (%)				
Durant le suivi, n (%)				
Décès, MPOC				
Pendant le traitement, n (%)				
Poussées modérées ou graves				
Taux annuel, moyenne MC	0,70 N = 401	1,05 N = 407	0,90 N = 401	1,14 N = 402
	P < 0,001		P = 0,024	
Toutes les poussées				
Taux annuel, moyenne MC	0,92 N = 401	1,37 N = 407	1,25 N = 401	1,55 N = 402
	P < 0,001		P = 0,034	
Délag de première poussée modérée ou grave				
Rapport de risque (IC à 95 %)	0,72 (0,59 à 0,89)		0,80 [0,66 à 0,99]	
	P = 0,002		P = 0,036	
Poussées modérées				
Total	71	81	265	346
Nombre de jours d'hospitalisation aux soins intensifs	0	0	0	0
Nombre de jours d'hospitalisation à une unité de soins	0	1	0	0
Poussées graves				
Total	36	46	41	39
Nombre de jours d'hospitalisation aux	19	131	22	35

SOMMAIRE DU PCEM SUR BREO ELLIPTA

	Étude 2871		Étude 2970	
	FF-V 100-25 N = 403	V25 N = 409	FF-V 100-25 N = 403	V25 N = 409
soins intensifs				
Nombre de jours d'hospitalisation à une unité de soins	202	245	189	148
Abandons				
Total, n (%)	91 (23)	115 (28)	112 (28)	125 (31)
Incidents indésirables graves				
n (%)	56 (14)	60 (15)	67 (17)	66 (16)
Abandons pour cause d'effets indésirables				
n (%)	29 (7)	22 (5)	35 (9)	25 (6)
Incidents indésirables (pneumonie)				
n (%)	25 (6)	16 (4)	26 (6)	11 (3)

ET = écart type; FF = furoate de fluticasone; FF-V = furoate de fluticasone + vilantérol; IC = intervalle de confiance; MC = par les moindres carrés; mMRC = Modified Medical Research Council Dyspnea Scale; MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique; SRVI = système de réponse vocale interactif; V = vilantérol; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde.
Source : rapport de l'étude 2871¹⁷ et rapport de l'étude 2970¹⁸

TABEAU 5 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE COMPARATIVE AVEC PLACÉBO EN CHASSÉ-CROISÉ

VEMS moyen pondéré 0 h – 24 h	Étude 946	
	FF-V 100-25 N = 33	Placébo N = 51
Moyenne MC initiale (ET)	1.517 (0.0282)	1.297 (0.0240)
Variation moyenne MC par rapport à la valeur initiale (ET) au jour 29	0.164 (0.0282)	-0.056 (0.0240)
Différence de variation entre les groupes (IC à 95 %)	0.220 (0.165 à 0.275)	
Valeur P	P < 0.001	
VEMS de creux		
Moyenne MC (ET) au jour 29	1.506 (0.035)	1.328 (0.029)
Variation moyenne MC par rapport à la valeur initiale (ET) au jour 29	0.153 (0.035)	-0.024 (0.029)
Différence de variation entre les groupes (IC à 95 %)	0.177 (0.097 à 0.257)	
Valeur P	P < 0.001	
Symptômes		
	PI	PI
Décès (toutes causes confondues)		
Pendant le traitement, n (%)	0	0
Décès, MPOC		
Pendant le traitement, n (%)	0	0
Poussées modérées		
Total	PI	PI
Poussées graves		
Total	PI	PI
Abandons		
Total, n (%)	2 (6)	3 (6)
Incidents indésirables graves		
n (%)	0	0
Abandons pour cause d'effets indésirables		
n (%)	0	0
Pneumonie		
n (%)	0	0

ET = écart type; FF-V = furoate de fluticasone + vilantérol; IC = intervalle de confiance; MC = par les moindres carrés; MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique; PI = pas indiqué; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde.
Source : rapport de l'étude 946¹⁹