



Programme commun d'évaluation des médicaments — Sommaire

Septembre 2017

Médicament	uméclidinium et vilantérol (Anoro Ellipta) en poudre sèche pour inhalation
Indication	Le traitement bronchodilatateur d'entretien prolongé, à raison d'une prise quotidienne, de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), dont la bronchite chronique et l'emphysème.
Demande d'inscription	Selon les mêmes modalités que le tiotropium comme traitement bronchodilatateur d'entretien dans la prise en charge de la MPOC
Fabricant(s)	GlaxoSmithKline Canada inc. (GSK)

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) a préparé le présent rapport d'examen. Outre des membres du personnel de l'ACMTS, l'équipe d'examen comprend un clinicien expert en pneumologie qui a offert conseils et observations sur l'exécution de l'examen et l'interprétation des constatations.

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

Introduction

La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) est un trouble respiratoire caractérisé par l'obstruction progressive, quoique réversible en partie, des voies respiratoires, l'hyperinflation pulmonaire, des manifestations systémiques et des poussées dont la fréquence et la gravité augmentent avec le temps¹. 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. Bien que l'activité de la maladie et l'incapacité varient d'un patient à un autre, la toux, les expectorations excessives et la dyspnée sont les symptômes types de la MPOC³. Statistique Canada indique que, dans la période allant de 2009 à 2011, 4 % de la population canadienne âgée de 35 à 79 ans étaient atteints de MPOC selon leurs dires⁴.

Les objectifs de la prise en charge de la maladie consistent à prévenir l'aggravation, 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 mortalité⁵. La gravité de la maladie, déterminée selon les symptômes, l'incapacité et l'évaluation spirométrique, et la fréquence des poussées aiguës 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 pulmonaire⁵. Les bronchodilatateurs représentent les piliers de la pharmacothérapie de la MPOC⁵; ce sont notamment les agonistes bêta-2 à courte durée d'action et les antagonistes muscariniques à courte action. Les agonistes bêta-2 à longue durée d'action (ABLA) et les antagonistes muscariniques à longue durée d'action (AMLA), ou anticholinergiques à longue durée d'action (ACLA), et les associations médicamenteuses regroupant un ABLA et un corticostéroïde (CS) en inhalation sont les médicaments les plus 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 bromure d'uméclidinium et le trifénatate de vilantérol (Anoro Ellipta) forment une association médicamenteuse à effet bronchodilatateur réunissant un ABLA et un AMLA, se présentant sous la forme d'une poudre sèche pour inhalation. La posologie recommandée de l'association d'uméclidinium et de vilantérol est de 62,5 µg-25 µg une fois par jour.

Indication à l'étude
Le traitement bronchodilatateur d'entretien prolongé, à raison d'une prise quotidienne, de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints de MPOC, y compris la bronchite chronique et l'emphysème.
Critères d'inscription demandés par le promoteur
Les mêmes modalités que pour le tiotropium comme traitement bronchodilatateur d'entretien dans la prise en charge de la MPOC.

Le présent sommaire reprend l'essentiel de l'examen méthodique effectué pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'association d'uméclidinium et de vilantérol (UM-VI) dans le traitement d'entretien de la MPOC, y compris la bronchite chronique et l'emphysème.

Résultats et interprétation

Études retenues

Six études satisfont les critères d'inclusion déterminés pour les besoins de l'examen méthodique. Ce sont des essais cliniques de phase 3 comparatifs, randomisés (ECR), multicentriques et à double insu comparant l'association médicamenteuse UM-VI 62,5 µg-25 µg sous forme d'aérosol doseur et l'un de ses éléments constitutifs ou les deux (UM 62,5 µg ou VI 25 µg), et le placebo ou le tiotropium (TIO) 18 µg, tous administrés une fois par jour en monothérapie. Les participants sont des adultes de 40 ans ou plus, fumeurs de longue date, atteints de MPOC modérée ou grave. Dans chacune des études, les caractéristiques des patients des divers groupes d'intervention sont comparables. L'essai clinique DB2113373 (N = 1 536) évalue l'innocuité et l'efficacité de l'association UM-VI, de l'UM 62,5 µg, du VI 25 µg et du placebo pendant 24 semaines. Trois essais (DB2113360, N = 846; DB2113374, N = 872; ZEP117115, N = 905) comparent UM-VI 62,5 µg-25 µg et TIO 18 µg pendant 24 semaines. Les deux autres études (DB2114417, N = 349; DB2114418, N = 308), comparatives avec placebo, sont des essais en chassé-croisé évaluant l'effet de l'association UM-VI, de l'UM 62,5µg, du VI 25 µg et du placebo sur la tolérance à l'effort et le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) minimal après 12 semaines de traitement. La principale comparaison dans ces études oppose l'association UM-VI et le placebo; la comparaison entre l'association médicamenteuse et ses éléments constitutifs est considérée comme étant secondaire. Les études prévoient deux périodes de traitement de 12 semaines séparées par une phase d'élimination de 14 jours. Le cas échéant, le TIO est administré à l'aide du dispositif HandiHaler, alors que les autres médicaments et le placebo sont administrés à l'aide du dispositif Ellipta.

L'association UM-VI 125µg-25 µg et UM 125 µg en monothérapie sont des interventions dans certaines études, mais le Programme commun d'évaluation des médicaments [PCEM] n'en tient pas compte dans son examen méthodique, car ces doses ne sont pas d'usage autorisé par Santé Canada dans le traitement de la MPOC.

À l'exception de la tolérance à l'effort dans les études DB2114417 et DB2114418, le principal paramètre d'efficacité examiné dans les autres études [DB2113373, DB2113360, DB2113374 et ZEP117115] est le VEMS minimal le jour 169, soit la moyenne de deux valeurs de VEMS mesurées 23 heures et 24 heures après la dose du dernier jour de traitement [jour 168 de la semaine 24]. Les études évaluant la tolérance à l'effort ont choisi ce critère et le VEMS minimal à la semaine 12 comme principaux paramètres d'efficacité. La tolérance à l'effort après la dose à la semaine 12 désigne l'épreuve de tolérance à l'effort effectuée trois heures après la dose la semaine 12, tandis que le VEMS minimal à ce moment d'évaluation désigne le VEMS mesuré 24 heures après la dose le jour 84. La dyspnée mesurée à l'aide de l'indice transitionnel de dyspnée et la qualité de vie liée à la santé [QVLS] évaluée selon le St. Georges's Respiratory Questionnaire [SGRQ] et le questionnaire EuroQol 5 Dimensions [EQ-5D] sont les principaux critères d'efficacité secondaires. Toutes les études adoptent une démarche descendante dans leurs analyses, à savoir qu'à moins qu'une comparaison d'un ordre supérieur aboutisse à un résultat statistiquement significatif, l'on ne peut faire d'inférence à propos de la signification statistique du résultat de comparaisons d'un ordre inférieur. L'ordre des comparaisons dans chaque étude est précisé à la partie des analyses statistiques du rapport d'examen.

Les principales limites des études examinées tiennent au fait qu'elles s'étendent sur 24 semaines tout au plus, une période trop courte pour évaluer des paramètres cliniques importants comme la mortalité en général et la mortalité liée à la MPOC. De plus, aucune des études n'est conçue pour évaluer l'effet de l'intervention sur les poussées de la maladie. Les poussées sont une source d'inquiétude pour les groupes de patients ayant fait part de leurs observations au PCEM, car elles ont des répercussions sur

leur état de santé à brève et à longue échéance [voir l'annexe 1]. Les essais cliniques comparatifs avec TIO se disent à double insu ou à double placebo; cependant, les chercheurs mentionnent que même si les capsules de TIO et de placebo sont très ressemblantes pour la couleur, le masquage de TIO est imparfait en raison du symbole de la marque gravé dans la capsule de TIO, absent sur la capsule de placebo. Donc, le double insu n'en est pas vraiment un dans ces études. Les abandons sont nombreux [allant de 20 % à 27 % dans l'étude DB2113373] dans toutes les études. Bien qu'il n'y ait pas de démarcation nette entre les groupes d'une même étude sur ce plan [sauf pour ce qui est du fait que les abandons sont plus nombreux dans le groupe sous placebo], la question de la validité des constatations au vu d'un tel nombre d'abandons soulève des préoccupations. Enfin, il n'y a pas d'études comparant directement l'association UM-VI à d'autres associations ABLA-AMLA.

Efficacité

Mortalité en général et mortalité due à la maladie pulmonaire obstructive chronique

Dans l'ensemble, le taux de mortalité est $\leq 1\%$ et sensiblement le même dans les études, sauf en ce qui concerne les études en chassé-croisé évaluant la tolérance à l'effort. L'une d'elles [DB2114417] ne rapporte aucun décès dans les groupes d'intervention d'intérêt ici, tandis que l'autre fait état d'un décès dans le groupe UM-VI. La poussée de MPOC ou l'insuffisance respiratoire, l'arrêt ou l'insuffisance cardiaque et le cancer sont les causes de décès. À l'exception d'une mort soudaine dans le groupe du VI de l'étude DB2113373, aucun des décès n'est relié à un médicament à l'étude.

Utilisation des ressources sanitaires

Les paramètres d'utilisation des ressources évalués sont les consultations d'un professionnel de la santé, les visites aux urgences et les hospitalisations; ce sont les patients qui font état de ces paramètres. Dans toutes les études examinées, les visites aux urgences et les hospitalisations sont peu nombreuses, et en général, il n'y a pas de différence entre les études ou entre les groupes d'intervention sur le plan de l'utilisation des ressources.

Poussées

Aucune des études n'est conçue pour évaluer les différences entre les interventions sur le plan des poussées de la maladie. Les études ont exclu les personnes hospitalisées pour cause de MPOC ou de pneumonie étant attribuable à une poussée de la MPOC dans les 12 semaines précédant la sélection, et elles devaient exclure les participants qui traversaient une poussée durant l'étude. Dans l'étude DB2113373, la proportion de patients subissant une poussée pendant le traitement est de 12,5 % dans le groupe du placebo, de 6,5 % dans le groupe UM-VI et de 7 % à 9 % dans les groupes des éléments constitutifs de l'association médicamenteuse. Un peu plus de 6 % des patients traités par l'association UM-VI ont été retirés de l'étude en raison d'une poussée comparativement à 12 % des participants sous placebo.

En général, le taux de poussées est plus bas dans les études en chassé-croisé que dans les études en groupes parallèles. Cela tient en partie au fait que les premières sont plus brèves que les secondes et que les participants des premières présentent des symptômes moins graves, car il est prévu qu'ils devront se soumettre à un programme d'exercice physique. Dans les études comparant l'association UM-VI et le TIO, on ne dénote pas de tendance précise pour ce qui est des abandons pour cause de poussée. Dans deux études, les poussées forcent un plus grand nombre d'abandons dans le groupe UM-VI [6,3 % et 11 %] que dans le groupe du TIO [4,9 % et 5,6 %], alors que dans une autre étude, le taux d'abandons pour cause de poussée est plus grand dans le groupe du TIO [6,4 %] que dans le groupe de l'association UM-VI [3,5 %].

Qualité de vie

Quatre études en groupes parallèles évaluent la QVLS à l'aide du questionnaire SGRQ. En outre, deux des études comparatives avec le TIO [DB211360 et DB2113374] évaluent cet aspect à l'aide du questionnaire EQ-5D, mais elles n'effectuent pas d'analyse statistique pour déceler ou quantifier la différence entre les groupes. L'écart minimal d'importance clinique [ÉMIC] de score total SGRQ est de quatre points. Les études en chassé-croisé n'examinent pas de paramètres de la QVLS. Dans l'étude DB2113373, l'association UM-VI produit une amélioration de la QVLS statistiquement significative et d'importance clinique comparativement au placebo, comme en témoigne le questionnaire SGRQ [différence moyenne [DM] par les moindres carrés [MC] de -5,51 [intervalle de confiance (IC) à 95 % de -7,88 à -3,13]; $P < 0,001$]; cependant, il n'y a pas de différence entre l'association UM-VI et ses éléments constitutifs sous l'angle du score total SGRQ. Dans l'étude ZEP117115, l'association UM-VI amène une plus grande amélioration du score SGRQ, dans une proportion statistiquement significative, que le TIO (DM MC de -2,10 [IC à 95 % de -3,61 à -0,59]; $P = 0,006$). Dans une autre étude (DB2113374) également, l'amélioration du score SGRQ est plus grande dans le groupe d'UM-VI que dans le groupe du TIO, mais la différence n'est pas statistiquement significative (DM MC de -0,17 [IC à 95 % de -2,85 à 2,52]; $P = 0,904$). Par contre, dans l'étude DB2113360, le tiotropium produit une plus grande amélioration du score SGRQ que ne le fait l'association UM-VI, mais la différence ne franchit pas le seuil de la signification statistique (DM MC de 0,75 [IC à 95 % de -2,12 à 3,63]; $P = 0,607$). Dans ces trois études, tant l'association UM-VI que le TIO dans leur groupe respectif sont associés à une amélioration d'importance clinique du score SGRQ comparativement au score initial; toutefois, la portée clinique de la différence entre les groupes est incertaine.

Spirométrie

Le VEMS minimal au jour 169 (semaine 24) est le principal paramètre d'intérêt des quatre études en groupes parallèles. Selon la documentation, l'ÉMIC pour ce paramètre va de 0,1 l à 0,14 l⁶⁻⁹. Dans l'étude DB2113373, l'association UM-VI produit une amélioration statistiquement significative du VEMS minimal à la semaine 24 comparativement au placebo, à l'UM et au VI. Dans ces comparaisons, la DM MC est respectivement de 0,167 l (IC à 95 % de 0,128 à 0,207; $P < 0,001$), de 0,052 l (IC à 95 % de 0,017 à 0,087; $P = 0,004$) et de 0,095 l (IC à 95 % de 0,060 à 0,130; $P < 0,001$).

Dans deux des études comparatives avec TIO (DB2113360 et ZEP117115), l'association UM-VI amène une amélioration statistiquement significative du VEMS minimal à la semaine 24 comparativement au TIO; les DM MC sont respectivement de 0,090 l (IC à 95 % de 0,039 à 0,141; $P < 0,001$) et de 0,112 l (IC à 95 % de 0,081 à 0,144; $P < 0,001$). L'amélioration du VEMS minimal par rapport à celle que procure le TIO semble d'importance clinique dans l'étude ZEP117115, mais elle est de portée clinique incertaine dans l'étude DB2113360 d'après la limite inférieure de l'ÉMIC. Dans l'étude DB2113374, la différence de VEMS entre UM-VI et TIO au terme de 24 semaines favorise l'association UM-VI sous l'angle numérique; la DM MC est de 0,060 l (IC à 95 % de 0,010 à 0,109). Cependant, l'inférence de la signification statistique de la différence entre les deux groupes d'intervention de l'étude DB2113374 ne peut se faire parce que les comparaisons ont échoué au test hiérarchique établi au préalable.

La variation du VEMS minimal par rapport à la valeur initiale est l'un des deux principaux critères d'efficacité, avec la tolérance à l'effort postdose, dans les études en chassé-croisé. Dans l'une d'elles (DB2114417), l'association UM-VI produit une amélioration du VEMS d'importance clinique de 0,211 l en 12 semaines comparativement au placebo. Cependant, l'inférence de la signification statistique de la différence entre ces deux groupes d'intervention ne peut se faire parce que la comparaison d'un ordre supérieur entre UM-VI 125 µg-25 µg et le placebo quant à l'amélioration de la tolérance à l'effort ne

franchit pas le seuil de la signification statistique. Dans l'autre étude sur la tolérance à l'effort (DB2114418), l'association UM-VI amène une amélioration du VEMS en 12 semaines statistiquement significative et d'importance clinique comparativement au placebo (DM MC de 0,243 l [IC à 95 % de 0,202 à 0,284]; $P < 0,001$) et au VI (DM MC de 0,132 l [IC à 95 % de 0,081 à 0,183]; $P < 0,001$). La différence entre UM-VI et UM est également statistiquement significative, mais son importance clinique est incertaine (DM MC de 0,099 l [IC à 95 % de 0,041 à 0,157]; $P < 0,001$).

Dyspnée

La dyspnée est évaluée selon l'indice transitionnel de dyspnée. L'écart minimal d'importance clinique pour cet indice est d'une unité. Trois études (DB2113373, DB2113360 et DB2113374) font état de cet indice à la semaine 24. Dans la première, l'indice s'améliore comparativement à la valeur initiale dans tous les groupes d'intervention y compris dans celui du placebo, la différence entre UM-VI et le placebo, statistiquement significative et d'importance clinique, dénote la supériorité de l'association sur ce plan (DM MC de 1,2 [IC à 95 % de 0,7 à 1,7]; $P < 0,001$). La DM MC entre UM-VI et UM seul ou VI seul est respectivement de 0,3 unité (IC à 95 % de -0,2 à 0,7) et de 0,4 unité (IC à 95 % de -1,0 à 0,8). Dans les études DB2113360 et DB2113374, l'indice transitionnel de dyspnée s'améliore par rapport à la valeur initiale dans les groupes de l'association UM-VI et du TIO, les scores sont du même ordre, sans différence statistiquement significative ou d'importance clinique entre les deux groupes (DM MC de -0,1 unité [IC à 95 % de -0,7 à 0,5] dans l'étude DB2113360, et de 0,2 unité [IC à 95 % de -0,5 à 0,9] dans l'étude DB2113374). L'étude ZEP117117 ne mesure pas la variation de l'indice transitionnel de dyspnée par rapport à la valeur initiale.

Les études en chassé-croisé (DB2114417 et DB2114418) mesurent la dyspnée à l'effort selon une échelle Borg modifiée de 10 points pour laquelle l'écart minimal d'importance clinique est d'un point. Au terme des études, l'association UM-VI procure une amélioration statistiquement significative comparativement au placebo dans l'étude DB2114418 seulement; rien de probant ne soutient une amélioration d'importance clinique dans l'un ou l'autre des groupes d'intervention. Cela s'explique peut-être par le fait qu'au recrutement, les symptômes devaient être légers afin que les épreuves de tolérance à l'effort se déroulent en sécurité.

Tolérance à l'effort

Dans l'étude en chassé-croisé DB2114417, l'association UM-VI procure une amélioration de la tolérance à l'effort modeste comparativement au placebo. La DM MC, de 21,9 secondes (IC à 95 % de -14,2 à 58,0; $P = 0,234$), est inférieure à l'écart minimal d'importance clinique pour ce paramètre, soit de 45 à 85 secondes^{10,11}. De plus, dans le cadre de la démarche analytique descendante déterminée au préalable afin de tenir compte de la multiplicité (une comparaison d'un ordre supérieur entre UM-VI 125 µg-25 µg et le placebo sur le plan de la tolérance à l'effort ne débouche pas sur une différence statistiquement significative), il est impossible de déduire une différence statistiquement significative entre UM-VI et le placebo quant à la tolérance à l'effort. Dans l'autre étude sur la tolérance à l'effort (DB2114418), l'association UM-VI amène une amélioration de la tolérance à l'effort statistiquement significative et d'importance clinique comparativement au placebo. La DM MC est de 69,4 secondes (IC à 95 % de 24,5 à 114,4; $P = 0,003$).

Autres comparaisons

En l'absence de comparaisons directes avec d'autres associations ABLA-AMLA en aérosols doseurs, le fabricant a présenté une comparaison indirecte. Recourant à la méthode de Bucher, l'analyse du fabricant ne détecte pas de différences entre UM-VI et indacatérol plus tiotropium, indacatérol plus glycopyrronium et fluticasone-salmétérol plus tiotropium quant à la variation du VEMS minimal, de la

QVLS (selon le questionnaire SGRQ), l'utilisation de la médication de secours et la dyspnée (selon l'indice transitionnel de dyspnée) en 12 ou 24 semaines, par rapport aux valeurs initiales. Cependant, il convient de faire preuve de beaucoup de circonspection dans l'interprétation des constats de la comparaison indirecte au vu des nombreuses limites importantes de l'analyse tenant principalement au compte rendu de la méthodologie lacunaire, aux caractéristiques des études examinées et à l'absence de comparaisons sur le plan de paramètres clés comme les poussées, la tolérance à l'effort et les incidents indésirables.

Effets néfastes

Incidents indésirables

L'incidence des événements indésirables dans l'ensemble est sensiblement la même dans les groupes d'intervention des études. Ainsi, 51 % des patients traités par UM-VI, 48 % des patients traités par le vilantérol, 52 % des patients traités par l'uméclicidium et 46 % des patients du groupe du placebo de l'étude DB2113373 ont subi un incident indésirable. Dans les études comparatives avec le TIO (DB2113374, DB2113360 et ZEP117115), la proportion de patients aux prises avec des incidents indésirables va de 44 % à 59 % dans les groupes UM-VI et de 39 % à 59 % dans les groupes TIO. Dans les études en chassé-croisé (DB2114417 et DB2114418), le pourcentage de patients subissant un incident indésirable va de 23 % à 44 % pour ce qui est de l'association UM-VI, de 29 % à 36 % pour ce qui est du vilantérol, de 12 % à 30 % pour ce qui est de l'uméclicidium et de 27 % à 39 % pour ce qui est du placebo. La rhinopharyngite et la céphalée sont les incidents indésirables les plus courants dans toutes les études (de 2 % à 10 % pour la rhinopharyngite et de 0 % à 10 % pour la céphalée).

Incidents indésirables graves

La fréquence des incidents indésirables graves est faible en général dans les études. Dans l'étude DB2113373, 5 % des patients traités par UM-VI, 6 % des patients traités par le vilantérol, 6 % des patients traités par l'uméclicidium et 3 % des patients sous placebo ont subi un incident indésirable grave. Dans les études comparatives avec le TIO (DB2113374, DB2113360 et ZEP117115), le pourcentage de patients aux prises avec un incident indésirable grave va de 3 % à 10 % dans les groupes UM-VI et de 4 % à 6 % dans les groupes TIO. Dans les études en chassé-croisé (DB2114417 et DB2114418), le pourcentage de patients éprouvant un incident indésirable grave varie de 2 % à 3 % pour UM-VI, de 3 % à 9 % pour le vilantérol, de 0 % à 3 % pour l'uméclicidium et de 3 % à 4 % pour le placebo. La MPOC et ses complications ou séquelles sont les incidents indésirables graves les plus fréquents (gamme de < 1 % à 3 % toutes études confondues) et ils aboutissent invariablement au retrait de l'étude (voir les abandons pour cause d'effets indésirables).

Abandons pour cause d'effets indésirables

La proportion de patients retirés de l'étude en raison d'effets indésirables est semblable dans toutes les études et ne dépasse 10 % dans aucun des groupes d'intervention. Dans toutes les études, sauf celles évaluant la tolérance à l'effort, la MPOC est le principal effet indésirable entraînant l'abandon. Dans les études sur la tolérance à l'effort, la dyspnée est la cause d'abandon la plus courante sur motif d'effet indésirable.

Effets néfastes notables

Les troubles cardiovasculaires, les effets anticholinergiques et la pneumonie, considérés comme étant les effets néfastes notables ici, sont de faible incidence en général dans toutes les études. Ainsi, 3 % des patients tout au plus de toutes les études présentent une pneumonie, et 1 % des patients sont aux prises avec de la sécheresse buccale. Les plus grandes proportions d'effets indésirables cardiovasculaires sont observées dans les études DB2113373 et DB2113360. Dans l'étude DB2113373, 8 % des patients

traités par UM-VI, 7 % des patients traités par le vilantérol, 10 % des patients traités par l'uméclidinium et 9 % des patients prenant le placebo subissent un effet indésirable cardiovasculaire. Dans l'étude DB2113360, les effets indésirables cardiovasculaires sont le lot de 11 % des patients traités par UM-VI, de 10 % des patients traités par le vilantérol et de 4 % des patients traités par le tiotropium. Quoique les incidents indésirables cardiovasculaires soient plus nombreux avec UM-VI qu'avec le TIO dans cette étude, les deux autres études comparatives avec le TIO ne détectent pas de différences nettes à ce sujet entre ces interventions.

Conclusion

L'examen méthodique englobe six ECR à double insu conformes aux critères d'inclusion : trois comparent UM-VI à ses éléments constitutifs administrés seuls et au placebo et trois autres comparent UM-VI au tiotropium en monothérapie. Deux d'entre eux sont des études en chassé-croisé de 12 semaines évaluant l'effet des interventions sur la tolérance à l'effort et le VEMS minimal à la semaine 12, alors que les autres sont des études en groupes parallèles évaluant l'effet des interventions sur le VEMS minimal à la semaine 24. Aucune des études n'est conçue pour évaluer l'effet thérapeutique comparatif de l'association UM-VI sur la mortalité et la morbidité (hospitalisations et poussées), paramètres importants non seulement pour les besoins de l'examen méthodique, mais également aux yeux des groupes de patients.

Seules deux études, l'une comparative avec le tiotropium, l'autre comparative avec le placebo, constatent que l'association UM-VI procure une amélioration de la QVLS (selon le questionnaire SGRQ) statistiquement significative. Le traitement par UM-VI se traduit par une amélioration statistiquement significative du VEMS minimal à la semaine 24 comparativement au placebo et aux comparateurs actifs dans chacune des études. Toutefois, la pertinence clinique de l'effet de l'association UM-VI par rapport à celui de ses éléments constitutifs employés seuls et à celui du TIO est quelque peu difficile à évaluer du fait que, dans la plupart des cas, la variation du VEMS minimal par rapport à la valeur initiale attribuable au comparateur actif est égale ou supérieure à l'écart minimal d'importance clinique de 0,1 l dans le groupe d'intervention, de sorte qu'il n'y a pas vraiment de différence d'importance clinique entre les groupes d'intervention. Ainsi, le gain différentiel de VEMS d'importance clinique imputable à l'association UM-VI par comparaison avec un bronchodilatateur à longue durée d'action employé seul est difficile à déterminer. L'association UM-VI fait mieux que le placebo pour atténuer la dyspnée (indice transitionnel de dyspnée examiné dans trois études) dans une étude, mais pas mieux que le TIO dans deux études. De plus, seule une étude évaluant la tolérance à l'effort démontre une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la tolérance à l'effort postdose et du VEMS minimal à la semaine 12 sous l'effet d'UM-VI comparativement au placebo.

Le fabricant a présenté une comparaison indirecte qui ne détecte pas de différences entre l'association UM-VI et d'autres traitements combinés réunissant un ABLA et un AMLA quant à la variation du VEMS minimal, à la QVLS, à l'utilisation de la médication de secours et à la dyspnée en 12 ou 24 semaines. Cependant, la plus grande prudence est de mise dans l'interprétation de ces constats au vu des nombreuses limites importantes de l'analyse, tenant en grande partie au compte rendu lacunaire de la méthodologie, aux caractéristiques des études examinées, à l'absence de comparaisons directes et à l'absence de comparaisons entre les interventions sous les angles de paramètres clés comme les poussées, la tolérance à l'effort et les incidents indésirables.

La rhinopharyngite et la céphalée sont les effets indésirables les plus fréquents de l'association UM-VI. Impossible d'établir un lien précis entre l'association médicamenteuse et les incidents cardiovasculaires

SOMMAIRE DU PCEM SUR ANORO ELLIPTA

et anticholinergiques et les cas de pneumonie survenus durant les études, car ces incidents sont rares et les études sont brèves, 12 ou 24 semaines.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS : UMÉCLIDIINIUM-VILANTÉROL CONTRE PLACÉBO, UMÉCLIDIINIUM ET VILANTÉROL EN MONOTHÉRAPIE — POPULATION VUE SOUS L'ANGLE DE L'INTENTION DE TRAITER

Paramètres ^a	DB2113373			
	PLACÉBO N = 280	UM N = 418	VI N = 421	UM-VI N = 413
Décès, n (%)^b	0	1 (< 1)	3 (< 1)	3 (< 1)
Utilisation des ressources sanitaires^c, n (%)				
Hospitalisations	9 (3,2)	14 (3,3)	17 (4,0)	13 (3,1)
Visites aux urgences	15 (5,4)	18 (2,9)	17 (4,0)	8 (1,9)
Poussées pendant le traitement^d, n (%)				
Nombre de patients, n (%)	35 (12,5)	33 (7,9)	39 (9,3)	27 (6,5)
Retirés pour cause de poussée de la maladie, n (%)	34 (12)	33 (7,9)	38 (9,0)	25 (6,1)
QVLS : score total SGRQ				
Moyenne MC (ET) jour 168	46,62 (0,950)	41,93 (0,753)	41,43 (0,760)	41,11 (0,749)
Variation moyenne MC (ET)	-2,56 (0,950)	-7,25 (0,753)	-7,75 (0,760)	-8,07 (0,749)
DM MC (IC à 95 %) (UM-VI contre comparateur)	-5,51 (-7,88 à -3,13)	-0,82 (-2,90 à 1,27)	-0,32 (-2,41 à 1,78)	-
Valeur P	< 0,001	0,441	0,767	-
VEEMS minimal (litres) à la semaine 24				
Moyenne MC (ET)	1,239 (0,0158)	1,354 (0,0126)	1,311 (0,0127)	1,406 (0,0126)
Variation moyenne MC (ET)	0,004 (0,0158)	0,119 (0,0126)	0,076 (0,0127)	0,171 (0,0126)
DM MC (IC à 95 %) (UM-VI contre comparateur)	0,167 (0,128 à 0,207)	0,052 (0,017 à 0,087)	0,095 (0,060 à 0,130)	-
Valeur P	< 0,001	0,004	< 0,001	-
Dyspnée : score indice transitionnel de dyspnée				
Moyenne MC (ET) jour 168	1,2 (0,20)	2,2 (0,16)	2,1 (0,16)	2,4 (0,16)
DM MC (IC à 95 %) (UM-VI contre comparateur)	1,2 (0,7 à 1,7)	0,3 (-0,2 à 0,7)	0,4 (-0,1 à 0,8)	-
Valeur P	< 0,001	0,244	0,117	-
RC (IC à 95 %) (UM-VI contre comparateur)	2,0 (1,5 à 2,8)	1,2 (0,9 à 1,6)	1,4 (1,0 à 1,8)	-
Valeur P	< 0,001	0,143	0,038	-
Utilisation de secours du salbutamol les semaines 1-24				
Moyenne MC (ET)	4,1 (0,20)	3,8 (0,16)	3,2 (0,16)	3,3 (0,16)
Variation moyenne MC (ET)	-1,4 (0,20)	-1,7 (0,16)	-2,4 (0,16)	-2,3 (0,16)
DM MC (IC à 95 %) (UM-VI contre comparateur)	-0,8 (-1,3 à -0,3)	-0,6 (-1,0 à -0,1)	0,1 (-0,3 à 0,5)	-
Valeur P	0,001	0,014	0,675	-
II^e				
Pendant le traitement, n (%)	130 (46)	216 (52)	204 (48)	212 (51)
II ^G pendant le traitement, n (%)	9 (3)	27 (6)	24 (6)	21 (5)
ACEI, n (%)	9 (3)	34 (8)	24 (6)	23 (6)

SOMMAIRE DU PCEM SUR ANORO ELLIPTA

Paramètres ^a	DB2113373			
	PLACÉBO N = 280	UM N = 418	VI N = 421	UM-VI N = 413
Effets néfastes notables^e				
Cardiovasculaires, n (%)	26 (9)	41 (10)	31 (7)	33 (8)
Syndrome anticholinergique, n (%)	8 (3)	18 (4)	14 (3)	10 (2)
Pneumonie, n (%)	2 (< 1)	6 (1)	4 (< 1)	8 (2)

ACEI = abandons pour cause d'effet indésirable; ANCOVA = analyse de covariance; DI = double insu; DM = différence moyenne; ET = erreur type; IC = intervalle de confiance; II = incidents indésirables; IIG = incidents indésirables graves; MC = moindres carrés; MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique; n = nombre de patients subissant un incident; N = nombre de patients; P = probabilité; PCEM = Programme commun d'évaluation des médicaments; QVLS = qualité de vie liée à la santé; RC = rapport de cotes; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; UM = uméclidinium; UM-VI = uméclidinium et vilantérol; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; VI = vilantérol.

Note : modèle ANCOVA où les covariables sont le traitement, l'état initial, le tabagisme et le groupe du centre.

^a Les données sur les valeurs initiales des paramètres d'intérêt figurent au **Error! Reference source not found.**

^b Dans le cadre du présent examen, la mortalité (décès) est un paramètre de l'efficacité.

^c Dans l'étude, le nombre de patients ayant consulté un professionnel de la santé durant le traitement est le dénominateur dans le calcul du pourcentage de patients s'étant rendus aux urgences ou ayant été hospitalisés. Pour le PCEM, le dénominateur est le nombre total de patients dans le groupe d'intervention.

^d Dans l'étude, le nombre de poussées de MPOC est le dénominateur dans le calcul du pourcentage de patients se retirant de l'étude pour cause de poussée de la maladie. Pour le PCEM, le dénominateur est le nombre total de patients dans le groupe d'intervention.

^e Les II et IIG pendant le traitement sont ceux qui apparaissent à la date de la première dose du médicament à l'étude ou après et jusqu'au lendemain de la dernière dose inscrite de ce médicament.

Source : rapport de l'étude clinique DB2113373⁹.

TABLEAU 2 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS : UMÉCLIDIUM-VILANTÉROL CONTRE TIOTROPIUM — POPULATION VUE SOUS L'ANGLE DE L'INTENTION DE TRAITER

Paramètres	DB2113360			DB2113374		ZEP117115	
	VI 25 µg N = 205	UM-VI [ADF] N = 207	TIO 18 µg N = 203	UM-VI (ADF) N = 217	TIO 18 µg N = 215	UM-VI (ADF) N = 454	TIO 18 µg N = 451
Décès, n (%)^b	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)	5 (1)
Utilisation des ressources sanitaires^c, n (%)							
Hospitalisations	9 (4,4)	1 (0,5)	3 (1,5)	11 (5,1)	6 (2,8)	2 (4,4)	5 (1)
Visites aux urgences	7 (3,4)	5 (2,4)	5 (2,5)	10 (4,6)	6 (2,8)	2 (4,4)	4 (1,0)
Poussées pendant le traitement^d, n (%)							
Nombre de patients	17 (8,3)	14 (6,8)	11 (5,4)	26 (12,0)	14 (6,5)	16 (3,5)	29 (6,4)
Retirés pour cause de poussée de la maladie	16 (7,8)	13 (6,3)	10 (4,9)	24 (11)	12 (5,6)	16 (3,5)	29 (6,4)
QVLS : score total SGRQ							
Moyenne MC (ET) jour 168	41,48 (1,058)	42,90 (1,017)	42,15 (1,054)	39,17 (0,981)	39,34 (0,954)	41,35 (0,538)	43,45 (0,548)
Variation moyenne MC (ET) jour 168	-8,29 (1,06)	-6,87 (1,02)	-7,62 (1,05)	-9,95 (0,98)	-9,78 (0,95)	-7,27 (0,538)	-5,17 (0,548)
DM MC (IC à 95 %) (UM-VI contre comparateur)	1,42 (- 1,46 à 4,30)	-	0,75 (- 2,12 à 3,63)	-	-0,17 (- 2,85 à 2,52)	-	-2,10 (-3,61 à - 0,59)
Valeur P	0,334	-	0,607	-	0,904	-	0,006
VEMS minimal (litres) à la semaine 24							
Moyenne MC (ET)	1,431 (0,0189)	1,521 (0,0183)	1,431 (0,0186)	1,355 (0,0180)	1,295 (0,0176)	1,457 (0,0114)	1,345 (0,0115)

SOMMAIRE DU PCEM SUR ANORO ELLIPTA

Paramètres	DB2113360			DB2113374		ZEP117115	
	VI 25 µg N = 205	UM-VI [ADF] N = 207	TIO 18 µg N = 203	UM-VI (ADF) N = 217	TIO 18 µg N = 215	UM-VI (ADF) N = 454	TIO 18 µg N = 451
Variation moyenne MC (ET) jour 169	0,121 (0,019)	0,211 (0,018)	0,121 (0,019)	0,208 (0,018)	0,149 (0,018)	0,205 (0,0114)	0,093 (0,0115)
DM MC (IC À 95 %) (UM-VI contre comparateur)	0,090 (0,039 à 0,142)	-	0,090 (0,039 à 0,141)	-	0,060 (0,010 à 0,109)	-	0,112 (0,081 à 0,144)
Valeur P	< 0,001	-	< 0,001	-	0,0182	-	< 0,001
Dyspnée : score indice transitionnel de dyspnée							
Moyenne MC (ET) jour 168	2,1 (0,2)	2,3 (0,2)	2,4 (0,2)	2,3 (0,3)	2,1 (0,2)	PI	PI
DM MC (IC À 95 %) (UM-VI contre comparateur)	0,2 (-0,4 à 0,8)	-	-0,1 (-0,7 à 0,5)	-	0,2 (-0,5 à 0,9)	PI	PI
Valeur P	0,49	-	0,72	-	0,55	PI	PI
Utilisation de secours du salbutamol les semaines 1-24							
Moyenne MC (ET)	2,8 (0,21)	2,5 (0,20)	3,2 (0,21)	2,9 (0,23)	3,5 (0,22)		
Variation moyenne MC (ET)	-1,8 (0,2)	-2,0 (0,2)	-1,4 (0,2)	-2,7 (0,23)	-2,1 (0,22)	-1,3 (0,09)	-0,8 (0,09)
DM MC (IC À 95 %) (UM- VI contre comparateur)	-0,3 (-0,8 à 0,3)	-	-0,7 (-1,2 à -0,1)	-	0,6 (-1,2 à 0,0)	-	-0,5 (-0,7 à -0,2)
Valeur P	0,39	-	0,022	-	0,07	-	< 0,001
II^e							
Pendant le traitement, n (%)	99 (47)	108 (51)	82 (39)	127 (59)	126 (59)	202 (44)	190 (42)
IIG pendant le traitement, n (%)	15 (7)	7 (3)	13 (6)	22 (10)	9 (4)	16 (4)	17 (4)
ACEI, n (%)	10 (5)	10 (5)	9 (4)	20 (9)	11 (5)	18 (4)	14 (3)
Effets néfastes notables^e							
Cardiovasculaires, n (%)	21 (10)	24 (11)	9 (4)	13 (6)	18 (8)	9 (2)	7 (2)
Syndrome anticholinergique, n (%)	5 (2)	7 (3)	6 (3)	8 (4)	9 (4)	PI	PI
Pneumonie, n (%)	3 (1)	0	7 (3)	18 (8)	10 (5)	1 (< 1)	3 (1)

ADF = association à dose fixe; ACEI = abandons pour cause d'effet indésirable; ANCOVA = analyse de covariance; DI = double insu; DM = différence moyenne; EEAQ = essoufflement à l'exécution des activités quotidiennes; ET = erreur type; IC = intervalle de confiance; II = incidents indésirables; IIG = incidents indésirables graves; MC = moindres carrés; MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique; n = nombre de patients subissant un incident; N = nombre de patients; P = probabilité; PCEM = Programme commun d'évaluation des médicaments; PI = pas indiqué; QVLS = qualité de vie liée à la santé; RC = rapport de cotes; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; TIO = tiotropium; UM = uméclidinium; UM-VI = uméclidinium et vilantérol; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; VI = vilantérol.

Note : modèle ANCOVA où les covariables sont le traitement, l'état initial, le tabagisme et le groupe du centre.

^aLes données sur les valeurs initiales des paramètres d'intérêt figurent au **Error! Reference source not found.**

^bDans le cadre du présent examen, la mortalité (décès) est un paramètre de l'efficacité.

^cDans l'étude, le nombre de patients ayant consulté un professionnel de la santé durant le traitement est le dénominateur dans le calcul du pourcentage de patients s'étant rendus aux urgences ou ayant été hospitalisés. Pour le PCEM, le dénominateur est le nombre total de patients dans le groupe d'intervention. Dans l'étude ZEP117115, les visites aux urgences et les hospitalisations sont rapportées exclusivement pour ceux qui connaissent une poussée de la maladie pendant le traitement.

^dDans l'étude, le nombre de poussées de MPOC est le dénominateur dans le calcul du pourcentage de patients se retirant de l'étude pour cause de poussée de la maladie. Pour le PCEM, le dénominateur est le nombre total de patients dans le groupe d'intervention.

^eLes II et IIG pendant le traitement sont ceux qui apparaissent à la date de la première dose du médicament à l'étude ou après et jusqu'au lendemain de la dernière dose inscrite de ce médicament.

Sources : rapports d'étude clinique DB2113360, DB2113374 et ZEP117115^{6,7,11}.

TABLEAU 3 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS : ÉTUDES EN CHASSÉ-CROISÉ — POPULATION VUE SOUS L'ANGLE DE L'INTENTION DE TRAITER

Paramètres	DB2114417				DB2114418			
	PLACÉBO N = 170	UM N = 49	VI N = 76	UM-VI (ADF) N = 152	PLACÉBO N = 151	UM N = 40	VI N = 64	UM-VI (ADF) N = 130
Décès, n (%)^b	0	0	0	0	0	0	0	1
Utilisation des ressources sanitaires^c, n (%)								
Hospitalisations	2 (1,2)	0	0	0	2 (1,3)	0	0	0
Visites aux urgences	2 (1,2)	0	0	0	1 (< 1)	0	0	0
Poussées pendant le traitement^d, n (%)								
Nombre de patients	11 (6,5)	1 (2,0)	4 (5,3)	8 (5,3)	16 (10,6)	0	3 (4,7)	2 (1,5)
Retirés pour cause de poussée de la maladie	10 (5,9)	0	4 (5,3)	8 (5,3)	14 (9,3)	0	2 (3,1)	2 (1,5)
VEEMS minimal (litres) à la semaine 12								
Moyenne MC (ET)	1,404 (0,0149)	1,491 (0,0264)	1,503 (0,0218)	1,615 (0,0156)	1,277 (0,0156)	1,421 (0,0267)	1,388 (0,0222)	1,520 (0,0156)
Variation moyenne MC (ET)	-0,032 (0,0149)	0,054 (0,0264)	0,067 (0,0218)	0,178 (0,0156)	-0,043 (0,0156)	0,101 (0,0267)	0,069 (0,0222)	0,200 (0,0156)
DM MC (IC à 95 %) (UM-VI contre comparateur)	0,211 (0,172 à 0,249)	0,124 (0,067 à 0,181)	0,111 (0,062 à 0,161)	-	0,243 (0,202 à 0,284)	0,099 (0,041 à 0,157)	0,132 (0,081 à 0,183)	-
Valeur P	< 0,001	< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001	< 0,001	-
Échelle de dyspnée pendant l'effort (indice Borg modifié), semaine 12								
Moyenne MC (ET)	3,67 (0,114)	3,51 (0,208)	4,06 (0,172)	3,62 (0,120)	3,31 (0,114)	2,99 (0,205)	2,94 (0,167)	2,95 (0,117)
Variation moyenne MC (ET)	-0,30 (0,114)	-0,45 (0,208)	0,09 (0,172)	-0,35 (0,120)	-0,01 (0,114)	-0,33 (0,205)	-0,37 (0,167)	-0,37 (0,117)
DM MC (IC à 95 %) (UM-VI contre comparateur)	-0,05 (-0,37 à 0,27)	0,11 (-0,36 à 0,57)	-0,44 (-0,85 à 0,04)	-	-0,36 (-0,67 à -0,05)	-0,04 (-0,49 à 0,42)	0,00 (-0,39 à 0,40)	-
Valeur P	0,758	0,656	0,032	-	0,025	0,870	0,982	-
Tolérance à l'effort 3 heures postdose (secondes) semaine 12								
Variation moyenne MC (ET)	36,7 (13,17)	63,2 (23,93)	26,7 (19,72)	58,6 (13,82)	0,1 (16,66)	25,1 (30,18)	30,7 (24,79)	69,5 (17,09)
DM MC (IC à 95 %) (UM-VI contre comparateur)	21,9 (-14,2 à 58,0)	-4,6 (-57,6 à 48,4)	31,9 (-14,1 à 77,9)	-	69,4 (24,5 à 114,4)	44,4 (-21,8 à 110,6)	38,8 (-18,9 à 96,5)	-
Valeur P	0,234	0,865	0,174	-	0,003	0,188	0,187	-
Utilisation de secours du salbutamol les semaines 1-24								
Moyenne MC (ET)	2,4 (0,11)	2,2 (0,19)	2,1 (0,16)	1,8 (0,12)	3,0 (0,14)	2,3 (0,25)	2,3 (0,20)	1,8 (0,14)
Variation moyenne MC (ET)	-0,4 (0,11)	-0,6 (0,19)	-0,7 (0,16)	-1,0 (0,12)	-0,3 (0,14)	-1,0 (0,25)	-1,0 (0,20)	-1,4 (0,14)
DM MC (IC à 95 %) (UM-VI contre comparateur)	-0,6 (-0,8 à -0,3)	-0,4 (-0,7 à 0,0)	-0,2 (-0,6 à 0,1)	-	-1,2 (-1,5 à -0,8)	-0,4 (-1,0 à 0,1)	-0,4 (-0,9 à 0,0)	-

SOMMAIRE DU PCEM SUR ANORO ELLIPTA

Paramètres	DB2114417				DB2114418			
	PLACÉBO N = 170	UM N = 49	VI N = 76	UM-VI (ADF) N = 152	PLACÉBO N = 151	UM N = 40	VI N = 64	UM-VI (ADF) N = 130
Valeur <i>P</i>	< 0,001	0,074	0,162	-	< 0,001	0,099	0,068	-
<i>II^f</i>								
Pendant le traitement, n (%)	46 (27)	6 (12)	22 (29)	35 (23)	59 (39)	12 (30)	23 (36)	57 (44)
<i>IIG</i> pendant le traitement, n (%)	6 (4)	0	7 (9)	4 (3)	4 (3)	1 (3)	2 (3)	3 (2)
ACEI total, n (%)	9 (5)	2 (4)	5 (7)	6 (4)	8 (5)	1 (3)	4 (6)	5 (4)
<i>Effets néfastes notables^e</i>								
Cardiovasculaires, n (%)	6 (4)	1 (2)	5 (7)	2 (1)	2 (1)	1 (3)	1 (2)	5 (4)
Syndrome anticholinergique, n (%)	2 (1)	0	2 (3)	0	6 (4)	0	1 (2)	5 (4)
Pneumonie, n (%)	1 (< 1)	1 (2)	1 (1)	0	2 (1)	0	1 (2)	1 (< 1)

ADF = association à dose fixe; ACEI = abandons pour cause d'effet indésirable; ANCOVA = analyse de covariance; DI = double insu; DM = différence moyenne; ET = erreur type; IC = intervalle de confiance; II = incidents indésirables; IIG = incidents indésirables graves; MC = moindres carrés; MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique; n = nombre de patients subissant un incident; N = nombre de patients; *P* = probabilité; PCEM = Programme commun d'évaluation des médicaments; UM = uméclidinium; UM-VI = uméclidinium et vilantérol; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; VI = vilantérol.
Note : modèle ANCOVA où les covariables sont le traitement, l'état initial, le tabagisme et le groupe du centre.

^aLes données sur les valeurs initiales des paramètres d'intérêt figurent au **Error! Reference source not found.**

^bDans le cadre du présent examen, la mortalité (décès) est un paramètre de l'efficacité.

^cDans les études, seule l'utilisation des ressources sanitaires ayant trait aux poussées de MPOC pendant le traitement est rapportée. Pour le PCEM, le dénominateur utilisé dans le calcul des pourcentages est le nombre total de patients dans le groupe d'intervention.

^dDans les études, les poussées sont considérées comme des illustrations de l'inefficacité, non pas comme des incidents indésirables.

^eLes II et IIG pendant le traitement sont ceux qui apparaissent à la date de la première dose du médicament à l'étude ou après et jusqu'au lendemain de la dernière dose inscrite de ce médicament.

Sources : rapports d'étude clinique DB2114417 et DB2114418^{8,10}.