



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Janvier 2018

Médicament	bromure d'uméclidinium (Incruse Ellipta)
Indication	Le traitement bronchodilatateur d'entretien prolongé, à raison d'une prise par jour, de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), dont la bronchite chronique et l'emphysème.
Demande d'inscription	Inscrire sur la liste des médicaments couverts selon les mêmes modalités que les autres antagonistes muscariniques à longue durée d'action (AMLA) à titre de traitement bronchodilatateur d'entretien de la MPOC.
Forme pharmaceutique	Poudre sèche pour inhalation par la voie orale à raison de 62,5 µg par bouffée
Date de l'avis de conformité	Le 16 avril 2014
Fabricant(s)	GlaxoSmithKline Canada inc. (GSK)

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

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

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

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

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

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

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

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

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

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

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

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 temps. La MPOC est l'une des causes principales de morbidité et de mortalité dans le monde, qui entraîne des hospitalisations et des réadmissions à un taux élevé. La maladie a des répercussions sur bien des aspects de la vie au jour le jour, dont la capacité de respirer et de parler, le sommeil, le travail et les activités sociales. Les groupes de patients souhaiteraient avoir à leur disposition des médicaments qui amélioreraient la fonction pulmonaire et la qualité de vie, qui réduiraient les poussées et freineraient l'évolution de la maladie, et qui allongeraient la survie, plutôt que les médicaments qui n'offrent qu'un soulagement symptomatique ou une amélioration de la fonction respiratoire immédiate, mais brève.

Les bronchodilatateurs à longue action représentent les piliers de la pharmacothérapie de la MPOC. Le bromure d'uméclidinium (uméclidinium ci-après) est un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA) d'usage autorisé au Canada dans le traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme, à raison d'une prise quotidienne, de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints de MPOC, dont la bronchite chronique et l'emphysème. Il se présente en poudre sèche pour inhalation par la voie orale à l'aide du dispositif Ellipta. La posologie recommandée est d'une dose de 62,5 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 d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), dont la bronchite chronique et l'emphysème.
Critère d'inscription demandé par le promoteur
Inscrire sur la liste des médicaments couverts selon les mêmes modalités que les autres AMLA en tant que traitement bronchodilatateur d'entretien de la MPOC.

Le présent sommaire reprend l'essentiel de l'examen méthodique effectué pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes du bromure d'uméclidinium (Incruse Ellipta) à raison d'une bouffée de 62,5 µg en inhalation orale une fois par jour à l'aide du dispositif Ellipta dans le traitement de la MPOC, y compris la bronchite chronique et l'emphysème.

Résultats et interprétation

Études retenues

L'examen méthodique porte sur six essais cliniques parrainés par le fabricant. Deux d'entre eux, DB2116132 et DB2116133, sont des essais brefs (14 jours), randomisés et en chassé-croisé à trois permutations; le rapport d'examen méthodique s'en tient à présenter les données de ces études aux parties 3.1 et 3.2.1 en raison d'un certain nombre de lacunes méthodologiques — choix du principal résultat d'intérêt, procédure d'analyse statistique hiérarchique et priorisation des comparaisons entre traitements.

Les quatre autres études sont, pour deux, des essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) en groupes parallèles comparant l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg et le placebo pendant 12 semaines pour ce qui est de l'étude AC4115408 et pendant 24 semaines pour ce qui est de l'étude DB2113373, et pour les deux autres, des essais cliniques randomisés en chassé-croisé comportant deux périodes de traitements de 12 semaines séparées par une période d'élimination de 14 jours, conçus pour évaluer la tolérance à l'effort après le traitement par uméclidinium et vilantérol ou par placebo (DB2114417 et DB2114418).

Le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) de creux est le principal critère d'évaluation dans les études en groupes parallèles de 12 semaines et de 24 semaines, et l'un des deux principaux critères d'évaluation, avec la tolérance à l'effort, dans les études examinant ce paramètre. Les études en groupes parallèles de 12 semaines et de 24 semaines se penchent également sur d'autres aspects, notamment l'indice transitionnel de dyspnée, le questionnaire SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire), le recours au salbutamol comme médicament de secours et l'utilisation de ressources sanitaires (essai DB2113373 seulement), alors que les études de la tolérance à l'effort examinent aussi les volumes pulmonaires (capacité inspiratoire [CI], capacité résiduelle forcée [CRF] et volume résiduel [VR]), l'échelle de dyspnée à l'effort [ÉDE] et le recours au salbutamol comme médicament de secours. Les études de la tolérance à l'effort ne sont pas conçues principalement pour évaluer l'uméclidinium en monothérapie comparativement au placebo; elles évaluent l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg par rapport au placebo à titre de comparaison exploratoire.

Les participants de ces études sont des personnes atteintes de MPOC modérée ou grave. Le nombre de participants répartis de manière aléatoire dans les groupes de l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg va comme suit : 41 dans l'étude DB2114418, 49 dans l'étude DB2114417, 69 dans l'étude AC4115408 et 418 dans l'étude DB2113373. Le nombre de participants répartis au hasard dans les groupes du placebo va comme suit : 68 dans l'étude AC4115408, 151 dans l'étude DB2114418, 170 dans l'étude DB2114417 et 280 dans l'étude DB2113373. Les résultats ayant trait à la comparaison entre l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg et le placebo sont présentés ici; le lecteur trouvera les résultats de la comparaison entre uméclidinium/vilantérol 62,5 µg-25 µg et placebo dans le rapport d'examen clinique du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) au sujet d'Anoro Ellipta¹. Le PCEM a fait abstraction des résultats relatifs à l'uméclidinium à la dose de 125 µg une fois par jour, à l'association uméclidinium/vilantérol 125 µg-25 µg et au vilantérol à la dose de 25 µg une fois par jour, car les médicaments à ces doses ne sont pas d'usage autorisé par Santé Canada.

Les principales limites des essais cliniques examinés ici sont leur brève durée (12 et 24 semaines), le plan d'étude, les calculs de la puissance non optimisés pour la comparaison d'intérêt ici (uméclidinium à la dose de 62,5 µg contre placebo) dans les études de la tolérance à l'effort et l'absence de comparaisons directes entre l'uméclidinium et d'autres médicaments à longue action en monothérapie. Par conséquent, il n'y a pas de données sur l'efficacité ou l'innocuité à long terme (plus de 24 semaines) et la possibilité d'interpréter des résultats à long terme d'importance pour les patients, dont la fréquence des poussées, l'évolution de la maladie et la survie, est limitée.

Efficacité

L'étude en groupes parallèles de 24 semaines (DB2113373) rapporte un décès dans le groupe du placebo (après le traitement, ganglions lymphatiques cervicaux douloureux) et trois décès dans le groupe de l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg (deux après le traitement et un pendant le traitement). Ce dernier décès, pendant le traitement, a pour cause la MPOC et une insuffisance respiratoire aiguë.

Aucun décès ne survient dans l'étude en groupes parallèles de 12 semaines (AC4115408) ni dans les deux études de la tolérance à l'effort (DB2114417 et DB2114418). L'étude DB211373, la seule à évaluer l'utilisation de ressources sanitaires, constate qu'un faible pourcentage de patients fait usage de ressources sanitaires. La différence entre le placebo et l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg sur le plan de la proportion de patients qui se rendent aux urgences et de la proportion de patients hospitalisés est respectivement de 0,8 % et de 1 %. La portée des données sur la mortalité et sur l'utilisation de ressources sanitaires se trouve limitée par la brièveté des essais cliniques et les caractéristiques des participants choisis.

La fréquence des poussées de MPOC est un important résultat indicateur de l'efficacité dans les études interventionnelles sur la MPOC, en particulier les événements conduisant à la consultation aux urgences ou à l'hospitalisation. Dans les quatre études, le pourcentage de patients connaissant une poussée de la maladie est plus élevé dans le groupe du placebo que dans le groupe de l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg. Dans l'étude de l'efficacité de 24 semaines (DB2113373), les patients aux prises avec une poussée aux conséquences graves sont en plus grande proportion dans le groupe de l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg que dans le groupe du placebo, comme en témoignent les proportions respectives de patients se rendant aux urgences (4,5 % contre 2,9 %) et de patients hospitalisés (3,3 % contre 1,1 %) pour ce motif. Dans ses lignes directrices en la matière, l'Agence européenne des médicaments recommande que l'étude destinée à évaluer les poussées de MPOC s'étende sur un an²; ainsi, les études de 12 semaines et de 24 semaines ne sont pas suffisamment longues pour que l'on puisse en tirer de conclusion probante sur la comparaison entre les groupes d'intervention.

La variation du VEMS minimal dans la période allant du début à la fin du traitement constitue le ou l'un des principaux critères d'évaluation des quatre études examinées ici. Dans chacune d'elle, il y a une hausse statistiquement significative du VEMS minimal par rapport à la valeur initiale dans le groupe de l'uméclidinium comparativement au groupe du placebo (la différence entre les deux groupes quant à la variation moyenne par les moindres carrés [MC] va comme suit : AC4115408 : 0,13 l [IC à 95 % de 0,05 à 0,20]; DB2113373 : 0,12 l [IC à 95 % de 0,08 à 0,16]; DB2114417 : 0,09 l [IC à 95 % de 0,03 à 0,14]; DB2114418 : 0,14 l [IC à 95 % de 0,09 à 0,20]). Les résultats dépassent l'écart minimal d'importance clinique de 0,10 l dans toutes les études à l'exception d'une étude de la tolérance à l'effort (DB2114417).

Les études de la tolérance à l'effort se penchent sur l'aspect des volumes pulmonaires (CI minimale, CRF minimale et VR minimal). Les résultats de l'évaluation des volumes pulmonaires donnent à penser en général que l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg produit une amélioration comparativement au placebo. Ainsi, l'étude DB211417 constate une amélioration de la CRF minimale statistiquement significative dans le groupe de l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg par rapport au placebo (différence entre les deux groupes quant à la variation moyenne MC de la valeur initiale : -0,28 l [IC à 95 % de -0,48 à -0,09]), mais ce n'est pas le cas de l'étude DB2114418 (différence entre les deux groupes quant à la variation moyenne MC de la valeur initiale : -0,12 l [IC à 95 % de -0,29 à 0,06]). Pour ce qui est du VR minimal, la différence avec le placebo quant à la variation moyenne ajustée de la valeur initiale franchit le seuil de la signification statistique dans les deux études (différence sur le plan de la variation moyenne MC dans l'étude DB2114417 : -0,38 l [IC à 95 % de -0,58 à -0,17; $P < 0,001$]; dans l'étude DB2114418 : -0,22 l [IC à 95 % de -0,40 à -0,03; $P = 0,02$]). Dans ni l'une ni l'autre des études, la différence entre l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg et le placebo quant à la variation moyenne ajustée de la CI minimale est-elle statistiquement significative (différence entre les deux groupes quant à la

variation moyenne MC dans l'étude DB2114417 : 0,03 | [IC à 95 % de -0,07 à 0,13; $P = 0,59$]; dans l'étude DB2114418 : 0,10 | [IC à 95 % de -0,01 à 0,20; $P = 0,06$]).

En ce qui a trait à la dyspnée, la différence entre les groupes d'intervention quant à l'indice transitionnel de dyspnée et à la dyspnée à l'effort est d'importance clinique (écart minimal d'importance clinique : 1,0 unité) dans les études en groupes parallèles de 12 et de 24 semaines (différence de moyenne MC dans l'étude AC4115408 : 1,0 [IC à 95 % de 0,0 à 2,0]; dans l'étude DB2113373 : 1,0 [IC à 95 % de 0,5 à 1,5]). Il n'y a pas de variation statistiquement significative ou d'importance clinique des scores de dyspnée dans les études de la tolérance à l'effort (DB2114417 et DB2114418). L'on note une baisse numérique de taille (variation moyenne MC : -0,3) des scores de dyspnée dans le groupe du placebo de l'une des études de la tolérance à l'effort (DB2114417).

Les études en groupes parallèles de 12 ou de 24 semaines (AC4115408 et DB2113373) évaluent la qualité de vie liée à la santé (QVLS) à l'aide du questionnaire SGRQ. Les deux études observent une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique sur le plan du score total dans le groupe de l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg par comparaison avec le placebo. La différence de variation moyenne MC du score total entre le groupe de l'uméclidinium et celui du placebo est numériquement de moins grande ampleur dans l'étude en groupes parallèles de 24 semaines que dans l'étude en groupes parallèles de 12 semaines (AC4115408 : -7,9 [IC à 95 % de -12,2 à -3,6]; DB2113373 : -4,7 [IC à 95 % de -7,1 à -2,3]). Plus le score est haut, plus la QVLS s'est détériorée, et la variation de quatre unités du score initial est considérée comme étant d'importance clinique.

Dans les études examinant la tolérance à l'effort, il n'y a pas de différence statistiquement significative ou d'importance clinique entre l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg et le placebo sous l'angle de l'épreuve d'effort trois heures après la dernière dose à la semaine 12 (différence de variation moyenne MC dans l'étude DB2114417 : 26,5 [IC à 95 % de -25,9 à 78,9]; dans l'étude DB2114418 : 25,0 [IC à 95 % de -41,0 à 91,0]). Il y a lieu de penser que l'épreuve d'effort et les volumes pulmonaires sont mieux corrélés à la tolérance à l'effort que le VEMS chez les patients atteints de MPOC; cependant, les études de la tolérance à l'effort qui mesurent ces paramètres voient leur portée restreinte par plusieurs aspects. Il est possible qu'elles n'aient pas eu la puissance suffisante pour détecter des différences entre l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg et le placebo sur le plan de l'épreuve d'effort. Un calcul de la taille de l'échantillon effectué au préalable indique que la capacité de l'étude à détecter des différences entre les groupes serait de l'ordre de 64 % avec l'échantillon prévu. Peu importe la question de la puissance, il n'y a pas de différence d'importance clinique entre l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg et le placebo quant à l'épreuve d'effort. La brève durée et le haut pourcentage de fumeurs sont deux autres aspects qui limitent les études de tolérance à l'effort. Les études n'étaient probablement pas assez longues pour évaluer de manière appropriée l'hyperinflation, et le grand nombre de fumeurs (61 % et 63 %) a sans doute réduit la sensibilité au traitement en général. Les différences, de nature numérique et statistique, entre les deux études sur le plan des résultats compliquent l'interprétation des résultats et teignent d'incertitude toute conclusion générale.

Nous n'avons pas à notre disposition de preuves issues de comparaisons directes permettant d'évaluer l'efficacité relative de l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg par rapport à d'autres médicaments à longue action utilisés en monothérapie dans la prise en charge de la MPOC. Le fabricant a présenté une comparaison de traitements indirecte pour déterminer l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg par rapport au tiotropium à raison de 18 µg, à l'aclidinium à la dose de 400 µg et au glycopyrronium à raison de 50 µg dans le traitement de la MPOC. Les aspects mesurés

aux semaines 12 et 24 pour évaluer l'efficacité comparative sont le VEMS minimal, le score total SGRQ, l'indice de dyspnée transitionnel et l'utilisation d'un médicament de secours. La comparaison indirecte englobe 24 études comparatives avec placebo; il n'y a pas d'essais cliniques comparant directement deux médicaments. Les résultats de la comparaison indirecte indiquent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative ou d'importance clinique entre l'uméclidinium et les trois autres médicaments sous aucun des aspects à l'étude. La grande hétérogénéité entre les études examinées dans la comparaison indirecte constitue une limite importante, car la validité d'une comparaison indirecte tient avant tout à la comparabilité des études examinées sur les plans de la méthodologie, de la population à l'étude et de la définition des résultats d'intérêt (**Error! Reference source not found.**). L'efficacité comparative de l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg dans la diminution de la fréquence des poussées de MPOC et dans l'amélioration de la tolérance à l'effort est inconnue.

Effets néfastes

Les participants des études ont bien toléré l'uméclidinium (62,5 µg) en général. La plus longue des quatre études, l'étude en groupes parallèles de 24 semaines (DB2113373), est celle qui compte la plus grande proportion de patients ayant subi un incident indésirable, un incident indésirable grave ou un effet néfaste notable, et le plus grand nombre d'abandons pour cause d'effets indésirables. La proportion de patients subissant un incident indésirable varie selon l'étude, allant de 12 % dans le groupe de l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg de l'étude DB2114417 à 52 % dans le groupe de l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg de l'étude DB2113373. La céphalée et la rhinopharyngite sont les incidents indésirables les plus fréquents toutes études confondues. La proportion de patients subissant un incident indésirable grave et la proportion des abandons vont respectivement de 0 % à 6 % et de 0 % à 8 %. Les incidents cardiovasculaires sont en général du même ordre dans les groupes de l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg et du placebo des études, et les effets anticholinergiques et la pneumonie sont peu fréquents (≤ 4 % des patients des groupes d'intervention).

Il se peut que le fort pourcentage de patients mettant un terme prématurément à leur participation et que le nombre d'abandons disproportionnellement plus élevé dans le groupe du placebo que dans le groupe de l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg dans la plupart des études (sauf dans l'étude DB2114417 où le taux d'abandons est de 14 % dans les deux groupes) aient biaisé les données sur les effets néfastes provenant des études examinées ici. Le taux d'abandons élevé peut également se traduire par la sous-estimation du taux d'effets anticholinergiques subis par les patients des groupes de l'uméclidinium à raison de 62,5 µg. Le fait que les effets anticholinergiques soient plus fréquents dans le groupe du placebo que dans le groupe de l'uméclidinium a de quoi étonner et rendre perplexe étant donné que ce sont des effets indésirables associés aux AMLA. Certains incidents indésirables, notamment les incidents cardiovasculaires et la pneumonie, ne se manifestent vraisemblablement qu'au bout d'un certain temps, de sorte qu'il est difficile de tirer une conclusion probante sur ce plan à partir d'études de courte durée.

Conclusion

Six essais cliniques parrainés par le fabricant satisfont les critères d'inclusion déterminés pour les besoins du présent examen méthodique. Deux essais cliniques randomisés, à double insu et en groupes parallèles et deux essais cliniques randomisés, à double insu et en chassé-croisé sont résumés ici. Somme toute, les preuves sont limitées en ce qui a trait à plusieurs paramètres importants de l'efficacité, notamment la mortalité, l'utilisation de ressources sanitaires et les poussées de MPOC, en raison de la brièveté des études. En 12 et en 24 semaines, l'uméclidinium produit une amélioration statistiquement significative de la fonction pulmonaire sur la foi du principal résultat d'intérêt dans la détermination de l'efficacité, à savoir le VEMS minimal, et une amélioration d'importance clinique dans

SOMMAIRE DU PCEM SUR INCRUSE ELLIPTA

toutes les études examinées sauf une. Les études de la tolérance à l'effort se penchent sur des aspects cliniques particulièrement importants pour les patients; toutefois, comme elles sont de courte durée et qu'elles sont disparates du point de vue des résultats alors qu'elles sont apparemment semblables dans leur conception et leur déroulement, l'interprétation des résultats est difficile et les conclusions sont empreintes d'incertitude. Dans ce contexte, notons l'amélioration sur les plans du volume pulmonaire et du trappage (CRF et VR) produite par l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg, mais l'absence d'amélioration statistiquement significative à l'épreuve d'effort. Les incidents indésirables graves et les abandons pour cause d'effets indésirables sont peu nombreux en général, sans différence nette à cet égard entre l'uméclidinium à raison de 62,5 µg et le placebo dans les études. L'uméclidinium à la dose de 62,5 µg est bien toléré en général sous les angles cardiovasculaire, anticholinergique et pulmonaire (pneumonie); cependant, nous ne disposons pas de données à long terme. Des preuves de nature indirecte donnent à penser que l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg est aussi efficace que d'autres AMLA. En l'absence de preuves directes ou indirectes, impossible d'évaluer l'innocuité comparative de l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg par rapport à d'autres médicaments à longue action en monothérapie.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS (ÉTUDES EN GROUPES PARALLÈLES DE 12 ET DE 24 SEMAINES)

Paramètres d'intérêt	AC4115408		DB2113373	
	PLA	UMEC 62,5 µg	PLA	UMEC 62,5 µg
N	68	69	280	418
Efficacité				
Décès, n (%)	0	0	1 ^a	3 ^a
Utilisation de ressources sanitaires, n (%)^b				
Visite aux urgences ou soins d'urgence	s.o.	s.o.	3 (1,1)	8 (1,9)
Hospitalisation	s.o.	s.o.	1 (0,4)	6 (1,4)
Poussée de MPOC, n (%)^b	7 (10,3)	5 (7,2)	35 (12,5)	33 (7,9)
VEMS minimal (l)				
Moyenne MC (ET)	1,24 (0,03)	1,36 (0,03)	1,24 (0,02)	1,35 (0,01)
Variation moyenne MC (ET)	-0,007 (0,03)	0,12 (0,03)	0,004 (0,02)	0,12 (0,01)
Différence variation moyenne MC avec PLA (IC à 95 %) ^c	s.o.	0,13 (0,05 à 0,20) ^d	s.o.	0,12 (0,08 à 0,16) ^d
Indice transitionnel de dyspnée				
Moyenne MC (ET)	-0,3 (0,38)	0,7 (0,34)	1,2 (0,20)	2,2 (0,16)
Différence moyenne MC avec PLA (IC à 95 %) ^e	s.o.	1,0 (0,0, 2,0)	s.o.	1,0 (0,5 à 1,5) ^d
Score total SGRQ				
Moyenne initiale (ÉT)	46,4 (17,9)	45,9 (16,4)	51,3 (18,1)	48,8 (18,2)
Moyenne MC (ET)	50,3 (1,6)	42,4 (1,5)	46,6 (1,0)	41,9 (0,8)
Variation moyenne MC (ET)	4,8 (1,6)	-3,1 (1,5)	-2,6 (1,0)	-7,3 (0,8)
Différence variation moyenne MC avec PLA (IC à 95 %) ^f	s.o.	-7,9 (-12,2 à -3,6) ^d	s.o.	-4,7 (-7,1 à -2,3) ^d

SOMMAIRE DU PCEM SUR INCRUSE ELLIPTA

Paramètres d'intérêt	AC4115408		DB2113373	
	PLA	UMEC 62,5 µg	PLA	UMEC 62,5 µg
N	68	69	280	418
Effets néfastes				
II, n (%)	24 (35)	27 (39)	130 (46)	216 (52)
IIG, n (%)	1 (1)	1 (1)	9 (3)	27 (6)
ACEI, n (%)	0	1 (1)	9 (3)	34 (8)
Effets néfastes notables, n (%)				
Cardiovasculaires	1 (1)	2 (3)	26 (9)	41 (10)
Anticholinergiques	3 (4)	0	8 (3)	18 (4)
Pneumonie	0	0	2 (< 1)	6 (1)

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; ET = erreur type; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; MC = selon les moindres carrés; MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique; N = nombre de patients randomisés; n = nombre de patients; PLA = placebo; s.o. = sans objet; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; UMEC = bromure d'uméclidinium; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde.

^aUne personne du groupe de l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg est décédée pendant le traitement (pour cause de MPOC et d'insuffisance respiratoire aigüe); les autres décès surviennent après le traitement (un dans le groupe du placebo, relié à des ganglions lymphatiques cervicaux douloureux, les deux autres dans le groupe de l'uméclidinium à la dose de 62,5 µg : un décès soudain et un décès des suites d'une cholécystite et d'une péritonite).

^bPourcentage calculé en fonction de N de chaque groupe d'intervention comme étant le dénominateur.

^cAnalyse de mesures répétées qui neutralise les variables du traitement, du VEMS initial (avant la dose), du tabagisme, du centre, du jour, du jour x moment de référence, jour x traitement.

^d $P < 0,05$.

^eAnalyse de mesures répétées qui neutralise les variables du traitement, du SGRQ initial (avant la dose du jour 1), du tabagisme, du centre, du jour, du jour x moment de référence, jour x traitement.

Sources : rapports d'étude clinique transmis par le fabricant^{3,4}.

SOMMAIRE DU PCEM SUR INCRUSE ELLIPTA

TABLEAU 2 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS (ÉTUDES DE LA TOLÉRANCE À L'EFFORT)

Paramètres d'intérêt	DB2114417		DB2114418	
	PLA	UMEC 62.5 mcg	PLA	UMEC 62.5 mcg
N	170	49	151	40
Efficacité				
Décès, n (%)	0	0	0	0
Poussée de MPOC, n (%) ^a	11 (6,5)	1 (2,0)	16 (10,6)	0
Épreuve d'effort (3 heures après dose) (secondes)				
Moyenne initiale (ÉT)	316,1 (171,8)	280,5 (152,7)	339,7 (193,0)	318,0 (167,0)
Variation moyenne MC (ET)	36,7 (13,2)	63,2 (23,9)	0,1 (16,7)	25,1 (30,2)
Différence variation moyenne MC avec PLA (IC à 95 %) ^b	s.o.	26,5 (-25,9 à 78,9)	s.o.	25,0 (-41,0 à 91,0)
VEMS minimal				
Moyenne MC (ET)	1,40 (0,01)	1,49 (0,03)	1,28 (0,02)	1,42 (0,03)
Variation moyenne MC (ET)	-0,03 (0,02)	0,05 (0,03)	-0,04 (0,02)	0,10 (0,03)
Différence variation moyenne MC avec PLA (IC à 95 %) ^a	s.o.	0,09 (0,03 à 0,14) ^c	s.o.	0,14 (0,09 à 0,20) ^c
CI minimale (l)				
Moyenne initiale (ÉT)	2,26 (0,61)	2,28 (0,49)	2,14 (0,7)	2,14 (0,6)
Moyenne MC (ET)	2,26 (0,03)	2,28 (0,05)	2,15 (0,03)	2,24 (0,05)
Variation moyenne MC (ET)	-0,002 (0,03)	0,03 (0,05)	-0,02 (0,03)	0,08 (0,05)
Différence variation moyenne MC avec PLA (IC à 95 %) ^a	s.o.	0,03 (-0,07 à 0,13)	s.o.	0,10 (-0,01 à 0,20)
CRF minimale (l)				
Moyenne initiale (ÉT)	4,76 (1,26)	4,85 (1,28)	4,87 (1,37)	4,75 (1,05)
Moyenne MC (ET)	4,80 (0,05)	4,47 (0,09)	4,72 (0,05)	4,60 (0,08)
Variation moyenne MC (ET)	0,02 (0,05)	-0,26 (0,09)	-0,08 (0,05)	-0,20 (0,08)
Différence variation moyenne MC avec PLA (IC à 95 %) ^a	s.o.	-0,28 (-0,48 à -0,09) ^c	s.o.	-0,12 (-0,29 à 0,06)
VR minimal (l)				
Moyenne initiale (ÉT)	4,05 (1,17)	4,10 (1,26)	4,01 (1,27)	3,82 (1,01)
Moyenne MC (ET)	4,05 (0,05)	3,68 (0,09)	3,91 (0,05)	3,69 (0,08)
Variation moyenne MC (ET)	0,04 (0,05)	-0,34 (0,09)	-0,05 (0,05)	-0,27 (0,08)
Différence variation moyenne MC avec PLA (IC à 95 %) ^a	s.o.	-0,38 (-0,58 à -0,17) ^c	s.o.	-0,22 (-0,40 à -0,03) ^c

SOMMAIRE DU PCEM SUR INCRUSE ELLIPTA

Paramètres d'intérêt	DB2114417		DB2114418	
	PLA	UMEC 62.5 mcg	PLA	UMEC 62.5 mcg
N	170	49	151	40
Dyspnée à l'effort (isochrone)				
Moyenne MC (ET)	3,7 (0,1)	3,5 (0,2)	3,3 (0,11)	3,0 (0,21)
Variation moyenne MC (ET)	-0,3 (0,1)	-0,5 (0,2)	-0,01 (0,11)	-0,33 (0,21)
Différence variation moyenne MC avec PLA (IC à 95 %) ^d	s.o.	-0,2 (-0,6 à 0,3)	s.o.	-0,32 (-0,78 à 0,13)
Effets néfastes				
II, n (%)	46 (27)	6 (12)	59 (39)	12 (30)
IIG, n (%)	6 (4)	0	4 (3)	1 (3)
ACEI, n (%)	9 (5)	2 (4)	8 (5)	1 (3)
Effets néfastes notables, n (%)				
Cardiovasculaires	6 (4)	1 (2)	2 (1)	1 (3)
Anticholinergiques	2 (1)	0	6 (4)	0
Pneumonie	1 (< 1)	1 (2)	2 (1)	0

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; CI = capacité inspiratoire; CRF = capacité résiduelle fonctionnelle; ET = erreur type; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; MC = selon les moindres carrés; MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique; N = nombre de patients randomisés; n = nombre de patients; PLA = placebo; s.o. = sans objet; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; UMEC = bromure d'umécridinium; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; VR = volume résiduel.

^aAnalyse de mesures répétées qui neutralise la valeur des variables du moment de référence, de la moyenne initiale, de la période, du traitement, de la visite, du tabagisme, du centre, de visite x période, de visite x moyenne initiale, de visite x traitement.

^bAnalyse de mesures répétées qui neutralise la valeur des variables de la vitesse de marche dans la période, de la vitesse de marche moyenne, de la période, du traitement, de la visite, du tabagisme, du centre, de visite x vitesse de marche dans la période, de visite x vitesse de marche moyenne et de visite x traitement.

^c $P < 0,05$.

^dAnalyse de mesures répétées qui neutralise la valeur des variables du moment de référence, de la moyenne initiale, de la période, du traitement, de la visite, du tabagisme, du centre, de visite x moment de référence, de visite x moyenne initiale et de visite x traitement.

Sources : rapports d'étude clinique transmis par le fabricant^{5,6}.