



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Décembre 2015

Médicament	furoate de fluticasone en inhalation (Arnuity Ellipta)
Indication	Le traitement d'entretien, à raison d'une prise par jour, de l'asthme bronchique sensible aux stéroïdes chez les patients âgés de 12 ans ou plus
Demande d'inscription	Conformément à l'indication
Forme pharmaceutique	Poudre sèche pour inhalation par la voie orale, 100 µg et 200 µg
Date de l'avis de conformité	Le 21 septembre 2015
Fabricant	GlaxoSmithKline inc.

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

L'asthme est une maladie des voies respiratoires inflammatoire, chronique et courante. La toux, la respiration sifflante, la dyspnée et le serrement de poitrine en sont des symptômes respiratoires. La prévalence de la maladie au Canada est estimée à 8,4 % des personnes âgées de 12 ans et plus.

Arnuity Ellipta (furoate de fluticasone [FF] en poudre sèche pour inhalation) est un corticostéroïde en inhalation (CSI) d'usage autorisé au Canada dans le traitement d'entretien, à raison d'une prise par jour, de l'asthme bronchique sensible aux stéroïdes chez les patients âgés de 12 ans ou plus. Le médicament s'administre à l'aide de l'inhalateur de poudre sèche Ellipta, le même inhalateur utilisé pour trois autres produits (Anoro Ellipta, Breo Ellipta et Incruse Ellipta). Le FF est un corticostéroïde aux propriétés antiinflammatoires, et l'inhalateur s'accompagne d'une plaquette alvéolée de 30 coques renfermant chacune un mélange de FF micronisé (100 µg ou 200 µg) et de lactose en poudre blanche. La posologie recommandée est de 100 µg à 200 µg en inhalation une fois par jour.

Le présent sommaire reprend l'essentiel de l'examen méthodique effectué pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes du FF aux doses de 100 µg et de 200 µg dans le traitement d'entretien de l'asthme bronchique sensible aux stéroïdes chez les patients âgés de 12 ans ou plus.

Indication à l'étude
Le traitement d'entretien, à raison d'une prise quotidienne, de l'asthme bronchique sensible aux stéroïdes chez les patients âgés de 12 ans ou plus.
Critère d'inscription demandé par le promoteur
Le traitement prophylactique de l'asthme bronchique sensible aux stéroïdes chez les patients âgés de 12 ans ou plus.

Résultats et interprétation

Études retenues

Cinq essais cliniques multicentriques, comparatifs avec traitement de référence, randomisés (ECR), à double insu et à groupes parallèles satisfont les critères d'inclusion établis pour les besoins de l'examen méthodique : FFA-687 (N = 601), HZA-827 (N = 610), HZA-829 (N = 587), FFA-059 (N = 343) et FFA-496 (N = 239). Ces études comparent le FF à lui-même à diverses doses, au propionate de fluticasone (PF), à l'association de furoate de fluticasone et de vilantérol (FF/VI) et au placebo du point de vue de l'efficacité. L'étude HZA-829 évalue la non-infériorité du FF à la dose de 200 µg par jour comparativement au PF à raison de 500 µg deux fois par jour. L'étude FFA-687 dure 8 semaines, l'étude HZA-827, 12 semaines et les trois autres, 24 semaines. Les participants sont âgés de 37 à 47 ans en moyenne et leur asthme remonte à plus de 10 ans. Ce sont des femmes pour la majorité. Au début de l'étude (moment de référence), le volume expiratoire maximal par seconde avant l'utilisation d'un bronchodilatateur varie de 1,93 l à 2,28 l; les volumes les plus faibles sont observés dans les études FFA-496 (1,93 l à 2,01 l) et HZA-829 (2,02 l à 2,07 l), tandis que les volumes les plus grands sont notés dans l'étude FFA-687 (2,16 l à 2,32 l). Le pourcentage de la valeur normale prévue du VEMS va de 63,0 % à 70,1 %; l'écart de pourcentages les plus faibles est observé dans les études FFA-496 (65,2 % à 65,5 %) et HZA-829 (63,0 % à 63,6 %). De l'avis du clinicien expert consulté dans le cadre de l'examen méthodique, les participants sont représentatifs des

patients asthmatiques traités dans la pratique clinique. Toutefois, au vu de la gravité de l'asthme au début de l'étude, selon le pourcentage de la valeur normale prévue du VEMS et la réversibilité du VEMS, il estime que le traitement pour ces patients n'est peut-être pas optimal. Cela risque de biaiser les résultats, de les faire pencher pour les traitements de référence, car les patients de ces groupes seront alors traités de manière optimale, tandis que les patients des groupes du placebo passeront du traitement sous-optimal par un CSI au placebo. D'une étude à une autre, les participants diffèrent sous l'angle de leurs antécédents de traitement médicamenteux de l'asthme; ce peut être une indication que la maladie n'est pas de même degré de gravité d'une étude à une autre. Ainsi, l'étude HZA-829 a recruté des patients traités par un CSI à haute dose, des patients sans doute plus gravement atteints que les patients des autres études. Par conséquent, les résultats de la mise à l'épreuve de la non-infériorité du FF dans l'étude HZA-829 ne sont probablement pas applicables aux patients dont l'asthme est moins grave.

Efficacité

L'incidence de poussées graves est faible (< 4 % des patients) dans tous les groupes d'intervention, sauf dans l'étude FFA-496 où environ 13 % des patients des groupes du FF aux doses de 100 µg et de 200 µg ont connu de graves accès d'asthme durant les 24 semaines de traitement. Le taux d'exacerbation plus élevé dans cette étude que dans les autres ne peut s'expliquer. Les études examinées ne disent rien des différences entre le FF et le placebo ou entre le FF et le PF sur le plan des poussées de la maladie.

Le nombre de jours sans symptômes augmente dans tous les groupes d'intervention, y compris les groupes du placebo. Cependant, le FF à la dose de 100 µg comme à la dose de 200 µg est associé à un plus grand nombre de jours sans symptômes que le placebo, et ce, dans une mesure statistiquement significative, dans les études FFA-687 et FFA-059 (la différence entre le FF et le placebo sur ce plan va de 8,8 à 20,2 jours). Dans l'étude HZA-827, la différence entre le FF à la dose de 100 µg et le placebo n'est pas statistiquement significative. Les études ne disent rien de la comparaison entre le FF et le PF quant au nombre de jours libres de symptômes. Dans la comparaison entre le FF et l'association FF/VI, cette dernière est associée à un plus grand nombre de jours sans symptômes; la différence (valeur *P*) dans les études HZA-827 et HZA-829 est respectivement de 12 jours (0,001) et de 8,4 jours (0,01).

L'augmentation moyenne du VEMS des patients traités par le FF à la dose de 100 µg ou de 200 µg, dans la période allant du début de l'étude au moment d'évaluation, varie de 0,16 l à 0,37 l. Selon des preuves limitées, l'écart minimal d'importance clinique pour ce paramètre est d'une variation de 10,4 % de la valeur initiale; les études n'indiquent pas la variation en pourcentage de la valeur initiale. On ne peut donc pas se prononcer sur l'importance clinique du traitement sous cet angle. La variation du VEMS dans la période en question est statistiquement plus grande avec le FF aux doses de 100 µg et de 200 µg qu'avec le placebo (différence moyenne de variation de la valeur initiale entre FF et placebo allant de 0,136 l à 0,23 l). Comparativement au PF, le FF à la dose de 200 µg produit une amélioration du VEMS statistiquement non inférieure selon une marge de non-infériorité de -0,125 l (différence moyenne de 0,018 l; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -0,066 à 0,102). Il y a concordance entre l'analyse de l'ensemble considéré selon l'intention de traiter et l'analyse de l'ensemble conforme au protocole quant à la non-infériorité statistique. Sur la foi de ces résultats, le FF semble améliorer le VEMS comparativement au placebo. Cet effet se maintient durant les 24 semaines de traitement et semble être du même ordre que celui produit par le PF. Le FF ne paraît pas aussi efficace que l'association FF/VI. L'effet du FF à la dose de 200 µg sur le VEMS est systématiquement plus grand que celui produit par le FF à la dose de 100 µg, quoique la différence entre les deux doses ne soit pas statistiquement significative dans aucune des études examinées.

Il y a une différence statistiquement significative entre le FF et le placebo, favorable au premier, du point de vue de la variation de la valeur initiale du débit expiratoire de pointe (DEP) dans les études de 8 semaines et de 12 semaines (FFA-687 et HZA-827); les différences vont de 16 l/min à 22 l/min. Toutefois, la différence entre le FF à la dose de 100 µg et le placebo n'est pas statistiquement significative la semaine 24 dans l'étude FFA-059. L'importance clinique des différences est inconnue. Les études ne font pas mention de la comparaison entre le FF et le PF sur le plan du DEP. Dans la comparaison entre le FF et l'association FF/VI, cette dernière produit de meilleurs résultats quant au DEP (plus grande variation); la différence (valeur *P*) est respectivement de 12 l/min (0,001) et de 31 l/min (< 0,001). D'après les résultats au sujet du DEP, l'effet du FF sur ce plan est semblable à celui sur le VEMS, à savoir que le FF est aussi efficace que le PF, mais moins efficace que l'association FF/VI.

Pour ce qui est de l'effet du traitement sur la qualité de vie, le score moyen du questionnaire Asthma Quality of Life (AQLQ) augmente de plus de 0,5 point dans tous les groupes d'intervention, y compris les groupes du placebo; l'augmentation correspond presque à l'écart minimal d'importance clinique proposé par le clinicien expert. Les résultats de la comparaison entre le FF et le placebo sont disparates; il y a une différence statistiquement significative dans une étude (différence moyenne de 0,33; *P* = 0,007) et une différence non statistiquement significative dans une autre (différence moyenne de 0,15; *P* = 0,073). Les études ne disent rien d'une comparaison en bonne et due forme entre le FF et le PF sur ce plan.

Le pourcentage de périodes de 24 heures sans utilisation de médicaments de secours augmente dans tous les groupes d'intervention des études. La variation du pourcentage de jours sans médicaments de secours du début de l'étude au moment d'évaluation est statistiquement plus grande avec le FF aux doses de 100 µg et de 200 µg qu'avec le placebo (différence moyenne de variation du pourcentage entre FF et placebo allant de 8,7 jours à 18,9 jours). Les études ne font pas état d'une comparaison en bonne et due forme entre le FF et le PF sur ce plan. Dans la comparaison entre le FF et l'association FF/VI, cette dernière est associée à un plus grand pourcentage de jours sans médicaments de secours (les différences [valeur *P*] sont de 10,6 jours [< 0,001] et de 11,7 jours [< 0,001]).

Les études ne renferment pas de données sur d'autres paramètres d'intérêt (dyspnée et éveil nocturne).

Effets néfastes

L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par le FF est du même ordre que celle chez les patients traités par le PF, et cette incidence est plus élevée avec le FF et le PF qu'avec le placebo. Les incidents indésirables graves sont rares (< 3 % dans toutes les études) et il n'y a pas de lien entre les incidents et un traitement en particulier.

La bronchite, la céphalée, la rhinopharyngite et l'infection des voies respiratoires supérieures sont les incidents indésirables les plus fréquents dans tous les groupes d'intervention de toutes les études. Aucun décès n'est rapporté dans les études.

Conclusion

L'examen méthodique porte sur 5 ECR étudiant le FF aux doses de 100 µg et de 200 µg administré à des patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'asthme bronchique sensible aux stéroïdes pendant 8 semaines ou 24 semaines. Ces essais cliniques évaluent le médicament comparativement au PF (100 µg, 250 µg ou 500 µg deux fois par jour), à l'association FF/VI (100 µg/25 µg une fois par jour) ou au placebo. Les résultats indiquent que le FF aux doses de 100 µg et de 200 µg améliore des aspects de la fonction respiratoire (VEMS et DEP), réduit l'incidence de poussées et augmente le nombre de jours sans symptômes d'asthme durant 24 semaines, comparativement au placebo. Toutefois, le FF n'améliore pas toujours la qualité de vie.

Les études ne mentionnent aucune différence statistiquement significative entre le FF à la dose de 100 µg et le FF à la dose de 200 µg. Il est difficile de se prononcer sur l'efficacité comparative du FF et du PF, les études n'effectuant pas d'analyses statistiques en bonne et due forme de cette comparaison, à l'exception de l'essai clinique de non-infériorité. Les essais cliniques n'ont pas la puissance suffisante pour évaluer des aspects importants aux yeux des patients et ne sont pas assez longs pour évaluer les résultats à long terme d'un médicament couramment prescrit dans le traitement de l'asthme chronique. Cependant, le FF semble être aussi efficace que le PF à dose équivalente. Le FF est moins efficace que l'association FF/VI. Quant à savoir si cette constatation demeure vraie si le traitement est plus long que 24 semaines, on ne le sait pas. Selon toute apparence, le FF et le PF ont le même profil d'innocuité, mais des études de longue durée devront évaluer les effets néfastes du FF à long terme, au-delà d'une période de traitement de 24 semaines.

SOMMAIRE DU PCEM SUR ARNUITY ELLIPTA

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

	FFA-687 (8 sem.)				HZA-827 (12 sem.)			HZA-829 (24 sem.)			FFA-059 (24 sem.)			FFA-496 (24 sem.)		
Médicament et dose en µg	FF 100	FF 200	PF 100	PBO	FF 100	FF/VI 100/25	PBO	FF 200	FF/VI 200/25	PF 500	FF 100	PF 250	PBO	FF 100	FF 200	
Total, N	110	95	102	94	205	201	203	194	197	195	114	114	115	108	111	
Accès d'asthme grave																
n (%)	3 (3)	1 (1)	2 (2)	0	4 (2)	1 (< 1)	9 (4)	6 (3)	0	2 (1)	2 (2)	2 (2)	4 (3)	14 (13)	13 (12)	
Périodes de 24 heures sans symptômes en %																
Variation moy. de la valeur initiale (ÉT) ^a	38,7 (3,0)	31,7 (3,2)	33,3 (3,1)	18,4 (3,2)	20,4 (2,1)	32,5 (2,1)	14,6 (2,2)	21,0 (2,32)	29,3 (2,29)	24,5 (2,31)	19,3 (2,8)	19,2 (2,8)	10,4 (2,8)	17,5 (2,80)	19,6 (2,79)	
Différence avec PBO	20,2^b	13,2^b	14,9^b	S.O.	5,8	18,0^b	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	8,9^b	8,8^b	S.O.	S.O.		
FF contre traitements de référence	PI	S.O.			S.O.	-12,1^b	S.O.	S.O.	-8,4^b	PI	PI	S.O.		-2,1		
VEMS (volume absolu) en l																
Variation moy. de la valeur initiale (ÉT) ^a	0,34 (0,04)	0,37 (0,04)	0,24 (0,04)	0,14 (0,04)	0,33 (0,03)	0,37 (0,03)	0,20 (0,03)	0,20 (0,03)	0,39 (0,03)	0,18 (0,03)	0,16 (0,04)	0,16 (0,04)	0,02 (0,04)	0,21 (0,04)	0,28 (0,04)	
Différence avec PBO	0,20^b	0,23^a	0,11	S.O.	0,136^b	0,172^b	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	0,15^b	0,15^b	S.O.			
FF contre traitements de référence	PI	PI	S.O.	S.O.	-0,04	S.O.	S.O.	S.O.	-0,19^a	-0,018	PI	S.O.	S.O.	0,077 ^a		
DEP (l/min)																
Variation moy. de la valeur initiale (ÉT) ^a	25,7 (3,90)	31,3 (4,20)	24,4 (4,04)	9,6 (4,21)	14,1 (2,34)	26,4 (2,35)	-1,8 (2,36)	9,1 (2,98)	39,8 (2,93)	13,6 (2,96)	1,5 (3,39)	4,3 (3,4)	-1,3 (3,36)	9,3 (3,05)	8,2 (3,04)	
Différence avec PBO	16,1^b	21,7^b	14,9^b	S.O.	15,9^b	28,2^b	S.O.	S.O.	2,8	5,5	S.O.			S.O.		
FF contre traitements de référence	PI		S.O.		-12,3^b	S.O.		S.O.	30,7^b	PI	PI	S.O.		-1,1		
Score total AQLQ																
Variation moy. de la valeur initiale (ÉT) ^a					0,76 (0,06)	0,91 (0,06)	0,61 (0,06)	0,88 (0,07)	0,93 (0,07)	0,90 (0,07)	0,84 (0,08)	0,68 (0,08)	0,51 (0,09)			

SOMMAIRE DU PCEM SUR ARNUITY ELLIPTA

	FFA-687 (8 sem.)				HZA-827 (12 sem.)			HZA-829 (24 sem.)			FFA-059 (24 sem.)			FFA-496 (24 sem.)		
Médicament et dose en µg	FF 100	FF 200	PF 100	PBO	FF 100	FF/VI 100/25	PBO	FF 200	FF/VI 200/25	PF 500	FF 100	PF 250	PBO	FF 100	FF 200	
Total, N	110	95	102	94	205	201	203	194	197	195	114	114	115	108	111	
Différence avec PBO					0,15	0,30^a	S.O.	S.O.			0,33^a	0,16	S.O.			
FF contre traitements de référence					-0,15	S.O.		S.O.	0,05	PI	PI	S.O.				
II, N (%)	35 (32)	27 (28)	35 (34)	24 (26)	52 (25)	59 (29)	43 (21)	90 (46)	92 (47)	97 (50)	60 (53)	48 (42)	46 (40)	70 (59)	75 (63)	
IIG ^c , N (%)	1 (1)	0	2 (2)	0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	6 (3)	2 (1)	4	1	2	3 (3)	4 (3)	
ACEI, N (%)	2 (2)	1 (1)	2 (2)	0	0	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (2)	7 (4)	2 (1)	3 (3)	3 (3)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	
Infections et infestations	15 (14)	11 (12)	9 (9)	6 (6)	31 (15)	34 (17)	22 (11)	61 (31)	59 (30)	70 (36)	47 (41)	21 (18)	31 (27)	49 (41)	48 (40)	

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; AQLQ = questionnaire Asthma Quality of Life; ANCOVA = analyse de covariance; DEP = débit expiratoire de pointe mesuré le soir; ÉT = écart type; FF = furoate de fluticasone; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; moy. = moyenne; PF = propionate de fluticasone; PBO = placebo; PI = pas indiqué; sem. = semaine; S.O. = sans objet; V = vilantérol; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde mesuré le soir avant la dose.

^aMoyennes par les moindres carrés ajustées dans le modèle ANCOVA.

^bRésultats statistiquement significatifs.

^cIIG apparus au traitement.

Sources : rapports d'étude clinique¹⁻⁶