



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Février 2016

Médicament	furoate de fluticasone et vilantérol (Breo Ellipta)
Indication	Le traitement d'entretien de l'asthme, à raison d'une prise quotidienne, chez la personne âgée de 18 ans ou plus atteinte d'une maladie obstructive réversible des voies respiratoires
Demande d'inscription	Conformément à l'indication
Forme pharmaceutique	Poudre sèche pour inhalation par la voie orale à 100 µg-25 µg et 200 µg-25 µg
Date de l'avis de conformité	Le 15 aout 2015
Fabricant(s)	GlaxoSmithKline

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 un trouble respiratoire chronique courant caractérisé par l'obstruction réversible des voies respiratoires, l'inflammation pulmonaire, l'hyperréactivité et le remodelage bronchiques^{1,2}. La respiration sifflante, la dyspnée, le serrement de poitrine, les expectorations et la toux en sont les symptômes². Selon les estimations, les Canadiens de 12 ans ou plus atteints d'asthme sont au nombre de 2,4 millions³.

Breo Ellipta est une association médicamenteuse réunissant un corticostéroïde (CS), le furoate de fluticasone (FF), et un agoniste bêta 2 à longue action (ABLA), le vilantérol (VI), qui s'administre en une inhalation orale par jour. Puissant antiinflammatoire, le FF est un corticostéroïde synthétique à longue action qui inhibe les réactions inflammatoires cellulaires, alors que le VI stimule les récepteurs bêta 2 pour exercer un effet bronchodilatateur de longue durée. Santé Canada a autorisé son usage dans le traitement d'entretien de l'asthme, à raison d'une bouffée par jour, chez les personnes âgées de 18 ans ou plus atteintes d'une maladie obstructive réversible des voies respiratoires; le fabricant demande le remboursement de son médicament dans cette indication. La monographie du médicament précise que Breo Ellipta « **n'est pas** indiqué chez les patients dont l'asthme peut être maîtrisé par l'administration occasionnelle d'un bêta 2 agoniste en inhalation à action rapide et à courte durée d'action ni chez les patients dont l'asthme peut être maîtrisé par une corticothérapie en inhalation et l'administration occasionnelle d'un bêta 2 agoniste en inhalation à action rapide et à courte durée d'action » et qu'il « **n'est pas** indiqué pour faire céder un bronchospasme aigu »⁴. Breo Ellipta à 100 µg-25 µg est également indiqué dans le traitement d'entretien unique et prolongé de l'obstruction des voies respiratoires chez les personnes atteintes d'une maladie pulmonaire obstructive chronique. Le médicament est offert en poudre sèche pour inhalation par voie orale à l'aide de l'inhalateur Ellipta, chaque bouffée contenant 200 µg-25 µg ou 100 µg-25 µg du CS et de l'ABLA.

L'objectif de la revue systématique consiste à examiner les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'association FF/VI dans le traitement d'entretien de l'asthme, à raison d'une dose unique par jour, chez les personnes de 18 ans ou plus atteintes d'une maladie obstructive réversible des voies respiratoires. Les principaux résultats ou paramètres d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité sont l'incidence des poussées de la maladie, la qualité de vie, la fonction pulmonaire et l'utilisation de ressources en soins de santé. Les paramètres d'intérêt dans l'examen des effets néfastes sont les incidents indésirables graves, les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables et les incidents indésirables dans l'ensemble.

Résultats et interprétation

Études retenues

Sept essais cliniques de phase 3, parrainés par le fabricant, multicentriques, randomisés et à double insu satisfont les critères d'inclusion établis pour les besoins de la présente revue systématique : HZA-827 (N = 610), HZA-863 (N = 1 039), HZA-714 (N = 313), HZA-829 (N = 586), HZA-091 (N = 806), HZA-837 (N = 2 020) et HZA-839 (N = 503). Les participants sont atteints d'asthme, ont 12 ans ou plus et la réversibilité de leur volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) est $\geq 12\%$ et ≥ 200 ml après une bouffée d'un agoniste bêta à courte durée d'action (albutérol). Ils sont traités par un CS en inhalation associé à un ABLA ou pas dans les 12 dernières semaines ou plus avant la sélection, à une dose stable pendant 4 semaines ou plus. L'âge moyen des participants va de 38,1 à 48,8 ans, et ce sont des femmes en majorité. En moyenne, l'asthme remonte à plus de 10 ans. Le VEMS au début de l'étude, avant

bronchodilatateur, varie de 1,646 l à 2,353 l; les plus petits VEMS sont observés dans l'étude HZA-714 (1,646 l à 1,669 l) et les plus grands dans l'étude HZA-839 (2,290 l à 2,353 l). Au moment de la sélection, le pourcentage de la valeur théorique du VEMS avant bronchodilatateur va de 62,3 % à 75,2 %. Les plus petits pourcentages sont notés dans les études HZA-863 (61,1 % à 62,1 %) et HZA-829 (63,0 % à 63,6 %). Le clinicien expert consulté dans le cadre de la revue systématique estime que les participants sont représentatifs des patients asthmatiques traités par une association CS/ABLA en inhalation au Canada, c'est-à-dire, des patients dont l'asthme n'est pas maîtrisé par la seule corticothérapie en inhalation.

Six essais cliniques évaluent la supériorité d'une ou des deux doses de l'association FF/VI (100 µg-25 µg ou 200 µg-25 µg) sur l'association de propionate de fluticasone et de salmétérol (PF/S), le FF, le PF ou le placebo dans une période de traitement à double insu allant de 12 à 76 semaines. L'essai clinique HZA-839 est une étude d'innocuité et de tolérabilité évaluant l'association FF/VI aux deux doses et le PF à la dose de 500 µg deux fois par jour. Les sept essais cliniques ont recruté des adolescents et des adultes et n'ont pas prévu d'analyses de sous-groupes en fonction de l'âge. Nous ne savons pas si l'effet thérapeutique de FF/VI est différent chez les moins de 18 ans qu'il l'est chez les plus de 18 ans. Dans la majorité des essais cliniques qui évaluent principalement la fonction pulmonaire, le pourcentage d'adolescents dans chacun des groupes d'intervention est relativement faible (1 % à 17 %). Toutefois, le pourcentage d'adolescents dans les études HZA-827, HZA-837 et HZA-839 (étude de l'innocuité) dépasse les 10 %. Il reste à savoir si la présence d'adolescents dans ces études biaise les résultats sur l'efficacité et l'innocuité.

Effacité

L'étude HZA-837 est la seule conçue précisément pour évaluer l'effet de l'association FF/VI sur les crises d'asthme. L'étude, qui examine la survenue d'épisodes, a recruté des asthmatiques ayant traversé une crise à tout le moins dans l'année précédente. Le taux de crises par patient par an dans les groupes de FF/VI à 100 µg-25 µg et du FF à la dose de 100 µg une fois par jour est respectivement de 0,14 et de 0,19. Autrement dit, le patient doit être traité par FF/VI pendant cinq ans avant de profiter de l'avantage que procure l'ABLA. Durant la période de traitement, l'on rapporte 186 crises chez les patients traités par FF/VI et 256 chez les patients traités par le FF; le rapport des risques instantanés est de 0,795 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,642 à 0,985; $P = 0,036$). Bien que cela représente une réduction du risque relative de 20 %, la réduction absolue n'est que de 3,1 % (c.-à-d., la probabilité ajustée d'une crise d'asthme grave en 52 semaines est de 15,9 % avec le FF et de 12,8 % avec FF/VI). Même si les réductions relative et absolue correspondent à celles observées dans d'autres études comparant une association CS/ABLA en inhalation et la corticothérapie en inhalation⁵, leur intérêt clinique est incertain. Dans la majorité des autres essais cliniques, la fréquence des crises d'asthme graves est faible, allant de 0 % à 4 % dans les groupes d'intervention. Ces essais qui examinent principalement l'effet du traitement sur la fonction pulmonaire ont exclu à dessein les patients ayant subi une crise d'asthme dans les six mois précédents; donc, les participants présentent peu de risque de crise d'asthme.

La qualité de vie liée à la santé (QVLS), mesurée à l'aide du questionnaire Asthma Quality of Life destiné aux personnes de 12 ans ou plus (AQLQ + 12), s'améliore dans tous les groupes d'intervention de toutes les études. Dans tous les essais cliniques à l'exception de l'étude HZA-091, le score moyen par les moindres carrés dans chaque groupe d'intervention s'améliore de plus de 0,5 point par rapport au score de référence, ce qui correspond à l'écart minimal d'importance clinique généralement admis. Dans la plupart des cas, il n'y a pas de comparaison statistique de la différence de variation de la QVLS aux semaines 12 et 24 entre FF/VI et le traitement de référence comparateur, car les analyses statistiques prévues selon la séquence hiérarchique établie au préalable se sont arrêtées avant d'arriver à ce

paramètre. Les seuls tests statistiques appropriés, prévus au plan d'analyse établi au préalable, sont ceux des études HZA-863 et HZA-829 en vertu desquels il n'y a pas de différence statistiquement significative sur le plan de l'amélioration de la QVLS entre FF/VI et le FF à la dose de 100 µg ou entre FF/VI et le FF à la dose de 200 µg ou le PF à la dose de 500 µg. De plus, les patients notent une amélioration de la maîtrise de leur asthme en 12 ou 24 semaines selon le test Asthma Control Test (ACT). Cependant, conformément au plan d'analyse établi au préalable, le seul test statistique approprié est celui de l'étude HZA-863. L'association FF/VI à 100 µg-25 µg amène une amélioration statistiquement plus grande de la maîtrise de l'asthme selon le score ACT que le FF à 100 µg une fois par jour (variation moyenne par les moindres carrés de 0,9 point; IC à 95 % de 0,3 à 1,5; $P = 0,002$). La différence n'a vraisemblablement pas de portée clinique, l'écart minimal d'importance clinique étant de 3,0 points.

En ce qui a trait à la fonction pulmonaire, voici les constats :

- **FF/VI 100 µg-25 µg contre FF 100 µg** : Trois études font état d'une différence entre les traitements quant au VEMS de creux en soirée allant de 36 ml à 89 ml la semaine 12; la différence est statistiquement significative dans deux études, mais pas dans l'autre.
- **FF/VI 200 µg-25 µg contre FF 200 µg** : La différence moyenne entre les groupes d'intervention sur le plan du VEMS de creux est de 193 ml la semaine 24 (IC à 95 % de 108 à 277; $P < 0,001$).
- **FF/VI 200 µg-25 µg contre PF 500 µg** : Une étude constate une hausse statistiquement significative du VEMS de creux la semaine 24 (différence moyenne entre les groupes : 210 ml (IC à 95 % de 127 à 294; $P < 0,001$).
- **FF/VI 100 µg-25 µg contre FF/VI 200 µg-25 µg** : Au terme de 12 semaines de traitement, le VEMS de creux est plus élevé de 16 ml dans le groupe de FF/VI à dose élevée que dans le groupe de FF/VI à dose moyenne (IC à 95 % de -46 à 77 ml).
- **FF/VI 100 µg-25 µg contre PF/S 250 µg-50 µg** : La semaine 24, la différence moyenne de VEMS de creux en soirée entre FF/VI et PF/S est de -19 ml (IC à 95 % de -73 à 34).

Comme les écrits scientifiques sur l'écart minimal d'importance clinique dans la variation du VEMS se font rares, la portée clinique des comparaisons statistiquement significatives du paramètre du VEMS de creux demeure incertaine. En général, les constatations au sujet du VEMS de creux sont du même ordre que celles à propos du VEMS moyen pondéré.

Peu d'études se penchent sur la différence entre les groupes d'intervention sous l'angle de l'utilisation de ressources en santé; dans l'ensemble, la consommation de ressources est très faible en moyenne. De l'avis du clinicien expert consulté dans le cadre de la revue systématique, cela pourrait s'expliquer du moins en partie par le fait que les personnes asthmatiques sont en quête de soins de santé seulement à l'occasion d'une crise et, dans les essais cliniques qui collectent des données sur la consommation de ressources, les patients présentent très peu de risque de crise d'asthme grave.

En l'absence d'essais cliniques comparant directement l'association FF/VI à d'autres traitements combinés et au vu du nombre limité de résultats ou paramètres étudiés dans l'étude HZA-091 parrainée par le fabricant, l'on a procédé à une comparaison de traitements indirecte d'après une revue systématique d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) afin d'établir l'efficacité relative de l'association FF/VI par rapport à d'autres associations médicamenteuses employées dans le traitement de l'asthme. Selon l'interprétation du fabricant, il ressort de cette comparaison indirecte que l'association FF/VI est comparable dans l'ensemble à d'autres traitements combinés sous les angles du débit expiratoire de pointe (DEP), du VEMS, de la QVLS et des taux de poussées modérées ou graves. Or,

la question de savoir si cette interprétation est valide reste hautement contestable étant donné les préoccupations que soulèvent la présentation des résultats lacunaire et la validité douteuse de la méthodologie de la métaanalyse en réseau. De plus, le modèle bayésien hiérarchique de la métaanalyse est probablement entaché de biais découlant de la grande hétérogénéité clinique et méthodologique des essais cliniques qui font l'objet de la métaanalyse.

Le dossier de demande d'examen présenté par le fabricant au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS mentionne que les patients préfèrent l'inhalateur Ellipta et que l'administration quotidienne du médicament pourrait améliorer l'adhésion thérapeutique comparativement à l'administration biquotidienne. Cependant, aucune preuve directe solide ne vient étayer ces allégations. Dans le seul essai clinique transmis à l'appui de la demande, qui compare FF/VI et PF/S, l'observance thérapeutique est excellente et comparable dans les deux groupes d'intervention, et cela n'a rien d'inattendu dans le contexte d'un essai clinique.

Effets néfastes

L'incidence des événements indésirables chez les patients traités par l'association FF/VI, chez les patients traités par le FF ou le PF seul et chez les patients soumis à un traitement combiné (PF/S) est comparable. Les incidents indésirables graves sont peu fréquents (< 7 % dans toutes les études), et rien n'indique qu'il y a un lien avec l'un ou l'autre des traitements. L'on dénombre trois décès dans l'étude HZA-837 : deux durant la période à double insu, un dans chacun des groupes d'intervention, et un dans la période de suivi subséquente au traitement dans le groupe du FF. Les trois ont été jugés sans rapport avec l'asthme.

La céphalée, l'infection des voies respiratoires supérieures et la rhinopharyngite sont les incidents indésirables les plus courants, études et groupes d'intervention confondus. Les infections et les infestations durant le traitement sont fréquentes, allant de 11 % à 46 %, sans qu'il y ait de différence notable à ce titre entre les groupes d'intervention dans les études. La fréquence est plus élevée dans les essais cliniques les plus longs.

La comparaison de traitements indirecte n'analyse pas les effets néfastes. Outre une étude comparant directement FF/VI à PF/S, il n'y a rien sur l'innocuité comparative de l'association FF/VI et d'autres associations médicamenteuses en inhalation d'usage courant (p. ex., budésonide/fumarate de formotérol dihydraté [BUD/F], furoate de mométasone/fumarate de formotérol dihydraté [MOM/F]). En ce moment, il n'y a pas de données sur l'innocuité à long terme (plus de 52 semaines) de l'association FF/VI.

Place du médicament dans le traitement

La présente rubrique reprend l'essentiel de l'opinion du clinicien expert consulté par le PCEM dans le cadre de la revue systématique.

Breo Ellipta est le quatrième traitement combiné en inhalation renfermant un CS et un ABLA d'usage autorisé par Santé Canada dans la prise en charge de l'asthme chronique. Ces associations médicamenteuses en inhalation sont indiquées dans le traitement de l'asthme^{2, 6} insuffisamment maîtrisé par un CS en inhalation (à basse dose à tout le moins) et par un agoniste bêta 2 d'action rapide et brève utilisé occasionnellement. En général, l'association FF/VI se révèle plus efficace que le placebo et le CS en inhalation seul dans ce cas, améliorant la fonction pulmonaire et réduisant les poussées dans une mesure statistiquement significative. Une fois l'asthme diagnostiqué, l'état d'asthme non maîtrisé

est établi en pratique sur la foi des symptômes et de la fréquence d'utilisation de l'agoniste bêta 2 d'action rapide et brève.

Les preuves issues de comparaisons directes ou indirectes sur l'avantage relatif de l'association FF/VI par rapport à d'autres traitements combinés en inhalation réunissant un CS et un ABLA sont limitées. Le fabricant a transmis des écrits scientifiques démontrant que l'observance thérapeutique est mieux avec le CS en inhalation qui s'administre une fois par jour qu'avec le CS en inhalation qui s'administre deux fois par jour⁷. Toutefois, la différence réelle en pratique clinique est probablement minime, et aucune preuve directe n'indique que le traitement par FF/VI à raison d'une inhalation par jour est plus avantageux sur le plan clinique que le traitement par une autre association CS/ABLA en inhalation qui s'administre deux fois par jour en cas d'asthme non maîtrisé. L'association FF/VI est offerte en deux doses (une dose modérée et une dose élevée du CS en fonction de l'équivalent en PF); il ne correspond donc pas à une dose faible de CS. Les lignes directrices de prise en charge de l'asthme, fondées sur des preuves provenant de revues systématiques et d'ECR, recommandent le traitement combiné CS/ABLA, de préférence à l'augmentation de la dose d'entretien du CS en inhalation, chez les patients de 12 ans ou plus dont l'asthme n'est pas maîtrisé par un CS en inhalation à dose basse². Par conséquent, la place de l'association FF/VI dans le traitement de ces cas est incertaine, du fait qu'il n'est peut-être pas souhaitable ni nécessaire d'augmenter la dose du CS à une dose modérée (c'est-à-dire, correspondant à la dose de 100 µg de FF de l'association). En outre, l'association FF/VI ne peut être utilisée à la fois comme médicament d'entretien et comme médicament de secours, alors que cela est possible avec d'autres traitements combinés CS/ABLA en inhalation, notamment l'association BUD/F^{2,6}.

Conclusion

La revue systématique couvre 7 ECR à double insu dont les participants âgés de 12 ans ou plus sont atteints d'asthme et pour qui un CS en inhalation est insuffisant pour maîtriser les signes et les symptômes de la maladie; les ECR comparent l'association FF/VI à une dose ou aux deux et un CS en inhalation seul à une dose modérée ou élevée (c.-à-d., FF, PF), le traitement combiné CS/ABLA en inhalation (PF/S) ou le placebo durant une période allant de 12 semaines à 76 semaines. Les preuves sur la comparaison entre FF/VI et d'autres traitements combinés CS/ABLA en inhalation sont rares. L'association FF/VI n'est pas statistiquement supérieure à l'association PF/S sur le plan de la fonction pulmonaire. Le fabricant a présenté une métaanalyse en réseau qui compare FF/VI à d'autres associations médicamenteuses CS/ABLA en inhalation; or, la validité des constatations de la métaanalyse est plus qu'incertaine au vu des lacunes de la méthodologie et de la présentation des résultats. L'avantage clinique comparatif de l'association FF/VI par rapport à d'autres traitements combinés demeure inconnu en réalité.

En général, l'association FF/VI est statistiquement supérieure au CS en inhalation seul dans la réduction des crises d'asthme chez les patients à haut risque et dans l'amélioration de la fonction pulmonaire (VEMS et DEP), quoique le corpus de preuves soit jugé peu solide et d'importance clinique incertaine. Il n'y a pratiquement pas de données permettant de comparer l'effet des deux doses de l'association sur des résultats pertinents. Aussi, comme les études examinent des CS en inhalation à dose modérée ou élevée, la circonspection est de mise avant d'appliquer leurs constatations à des patients dont l'asthme n'est pas bien maîtrisé par un CS à dose basse en inhalation. De plus, il n'y a pas de preuves certaines de l'amélioration de la QVLS ou de l'adhésion thérapeutique; quant à l'atténuation des symptômes, les preuves sont limitées et d'importance clinique incertaine; enfin, rien de probant n'indique une baisse de l'utilisation des ressources en santé ou de l'absentéisme au travail ou à l'école.

SOMMAIRE DU PCEM SUR BREO ELLIPTA

Pour ce qui est des effets néfastes, rien ne distingue en apparence l'association FF/VI d'autres traitements combinés CS/ABLA en inhalation; cependant, des études comparatives de longue durée devront se pencher sur la question de l'innocuité de l'association FF/VI au-delà de 52 semaines de traitement.

SOMMAIRE DU PCEM SUR BREO ELLIPTA

TABEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS — ÉTUDES DE L'EFFICACITÉ

Paramètre	HZA-827 (12 semaines)			HZA-863 (12 semaines)			HZA-714 (12 semaines)		HZA-829 (24 semaines)			HZA-091 (24 semaines)		HZA-837 (24 à 76 semaines)		
	FF/VI 100/25 µg	FF 100 µg	Placébo	FF/VI 200/25 µg	FF/VI 100/25 µg	FF 100 µg	FF/VI 200/25 µg	PF 500 µg	FF/VI 200/25 µg	FF 200 µg	PF 500 µg	FF/VI 100/25 µg	PF/S 250/50 µg	FF/VI 100/25 µg	FF 100 µg	
Total, N	202	205	203	346	346	347	157 ^b	156 ^b	197	194	195	403	403	1 009	1 011	
Crise d'asthme grave																
N	201	205	203	346	346	347	155	154	197	194	195	403	403	1 009	1 010	
n (%)	1 (< 1)	4 (2)	9 (4)	4 (1)	3 (< 1)	7 (2)	1 (< 1)	3 (2)	0	6 (3)	2 (1)	10 (2)	12 (3)	186 (18)	256 (25)	
Délai de 1^{re} poussée RRI (IC à 95 %)														0,795 (0,642 à 0,985)	S. O.	
AQLQ +12																
N	201	201	201	346	345	347	155	154	195	190	193	394	396	Pas indiqué		
Moyenne initiale (ÉT)	4,78 (1,00)	4,69 (0,89)	4,78 (1,03)	4,52 (1,07)	4,46 (1,08)	4,50 (1,04)	4,53 (0,93)	4,52 (0,90)	4,37 (0,92)	4,50 (1,00)	4,45 (1,05)	5,35 (1,13)	5,37 (1,13)			
Variation à la FDT (ÉT)	0,85 (0,92)	0,79 (0,91)	0,64 (0,85)	0,97 (1,09)	0,86 (1,08)	0,74 (1,05)	0,80 (0,93)	0,69 (0,90)	0,93 (0,89)	0,92 (0,87)	0,85 (1,03)	0,47 (0,94)	0,36 (0,90)			
Variation moyenne MC (ET)^a	0,91 (0,06)	0,76 (0,06)	0,61 (0,06)	0,97 (0,05)	0,84 (0,05)	0,76 (0,05)	0,80 (0,07)	0,69 (0,07)	0,93 (0,07)	0,88 (0,07)	0,90 (0,07)	0,46 (0,04)	0,37 (0,04)			
FF/VI contre monothérapie (IC à 95 %) Valeur P	FF 100 µg : 0,15 (-0,01 à 0,30) ^b			PI	FF 100 µg : 0,08 (-0,07 à 0,22) P = 0,303		PF 500 µg : 0,12 (-0,08 à 0,32) ^b		FF 200 µg : 0,05 (-0,14 à 0,24) P = 0,587 PF 500 µg : 0,03 (-0,16 à 0,21) ^b							
FF/VI contre traitement combiné (IC à 95 %) Valeur P				FF/VI 100/25 µg : 0,14 (-0,01 à 0,28) ^c	PI							PF/S 250/50 µg : 0,09 (-0,03 à 0,21) ^b				
VEMS minimal en soirée (volume absolu) en litres (l)																
N	201	205	203	346	346	347	Pas indiqué			191	193	194	397	389	1 009	1 010
Moyenne initiale (ÉT)	2,344 (0,642)	2,290 (0,617)	2,334 (0,626)	1,954 (0,582)	1,985 (0,556)	1,965 (0,598)				2,129 (0,654)	2,190 (0,676)	2,138 (0,673)	PI	PI	2,216 (0,643)	2,193 (0,640)
Variation moyenne MC (ET)^a	0,368 (0,030)	0,332 (0,030)	0,196 (0,031)	0,457 (0,022)	0,441 (0,022)	0,365 (0,022)				0,394 (0,030)	0,201 (0,030)	0,183 (0,030)	0,281 (0,019)	0,300 (0,019)	0,337 (0,013)	0,248 (0,013)
FF/VI contre	FF 100 µg :			PI	FF 100 µg :					FF 200 µg :					FF	

SOMMAIRE DU PCEM SUR BREO ELLIPTA

Paramètre	HZA-827 (12 semaines)			HZA-863 (12 semaines)			HZA-714 (12 semaines)		HZA-829 (24 semaines)			HZA-091 (24 semaines)		HZA-837 (24 à 76 semaines)	
	FF/VI 100/25 µg	FF 100 µg	Placébo	FF/VI 200/25 µg	FF/VI 100/25 µg	FF 100 µg	FF/VI 200/25 µg	PF 500 µg	FF/VI 200/25 µg	FF 200 µg	PF 500 µg	FF/VI 100/25 µg	PF/S 250/50 µg	FF/VI 100/25 µg	FF 100 µg
monothérapie (IC à 95 %) Valeur P	0,036 (-0,048 à 0,120) P = 0,405				0,077 (0,016 à 0,138) P = 0,014										100 µg : 0,089 (0,052 à 0,126) P < 0,001
FF/VI contre traitement combiné (IC à 95 %) Valeur P				FF/VI 100/25 µg : 0,016 (-0,046 à 0,077) ^c	PI							PF/S 250/50 µg : -0,019 (-0,073 à 0,034) ^b			
DEP en soirée (l/min)															
N	201	205	203	346	346	347	155	154	197	194	195	Pas indiqué		Pas indiqué	
Moyenne initiale (ÉT)	370,2 (122,7)	375,0 (112,8)	367,8 (110,5)	325,7 (111,3)	335,0 (106,7)	344,5 (121,4)	265,2 (95,5)	262,7 (104,9)	342,6 (112,4)	347,8 (120,1)	344,3 (116,1)				
Variation moyenne MC (ET) ^a	26,4 (2,35)	14,1 (2,34)	-1,8 (2,36)	41,7 (2,24)	39,7 (2,24)	15,5 (2,24)	39,1 (3,01)	10,5 (3,03)	39,8 (2,93)	9,1 (2,98)	13,6 (2,96)				
FF/VI contre monothérapie (IC à 95 %) Valeur P	FF 100 µg : 12,3 (5,8 à 18,8) ^b			PI	FF 100 µg : 24,2 (18,0 à 30,4) P < 0,001		PF 500 µg : 28,5 (20,1 à 36,9) P < 0,001		FF 200 µg : 30,7 (22,5 à 38,9) ^b PF 500 µg : 26,2 (18,0 à 34,3) ^b						
FF/VI contre traitement combiné (IC à 95 %) Valeur P				FF/VI 100/25 µg : 2,0 (-4,2 à 8,2) ^c	PI										
Utilisation d'un médicament de secours															
N (%)	201	205	203	346	346	347	155	154	197	194	195	Pas indiqué		Pas indiqué	
Moyenne initiale (ÉT)	13,4 (27,4)	15,3 (29,2)	14,5 (29,9)	5,8 (16,0)	4,4 (12,6)	4,4 (12,1)	10,3 (24,7)	12,4 (27,8)	7,6 (19,2)	7,8 (20,7)	6,3 (18,0)				
Variation moyenne MC (ET) ^a	37,1 (2,3)	26,5 (2,3)	17,8 (2,3)	35,8 (1,9)	34,8 (1,9)	22,6 (1,8)	32,4 (3,0)	31,5 (3,0)	38,2 (2,4)	26,6 (2,5)	31,9 (2,5)				
FF/VI contre monothérapie (IC à 95 %) Valeur P	FF 100 µg : 10,6 (4,3 à 16,8) ^b			PI	FF 100 µg : 12,2 (7,1 à 17,3) P < 0,001		PF 500 µg : 1,0 (-7,3 à 9,2) P = 0,821		FF 200 µg : 11,7 (4,9, 18,4) P < 0,001 PF 500 µg : 6,3						

SOMMAIRE DU PCEM SUR BREO ELLIPTA

Paramètre	HZA-827 (12 semaines)			HZA-863 (12 semaines)			HZA-714 (12 semaines)		HZA-829 (24 semaines)			HZA-091 (24 semaines)		HZA-837 (24 à 76 semaines)	
	FF/VI 100/25 µg	FF 100 µg	Placébo	FF/VI 200/25 µg	FF/VI 100/25 µg	FF 100 µg	FF/VI 200/25 µg	PF 500 µg	FF/VI 200/25 µg	FF 200 µg	PF 500 µg	FF/VI 100/25 µg	PF/S 250/50 µg	FF/VI 100/25 µg	FF 100 µg
FF/VI contre traitement combiné (IC à 95 %) Valeur P				0,9 (-4,2 à 6,1) ^c	PI										
Innoccuité															
II, N (%)	59 (29)	52 (25)	43 (21)	123 (36)	127 (37)	127 (37)	40 (26)	41 (27)	92 (47)	90 (46)	97 (50)	213 (53)	198 (49)	636 (63)	652 (65)
IIG, N (%)	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	4 (1)	3 (< 1)	1 (< 1)	2 (1)	6 (3)	1 (< 1)	2 (1)	4 (< 1)	5 (1)	41 (4)	29 (3)
ACEI, N (%)	2 (< 1)	0	1 (< 1)	3 (< 1)	3 (< 1)	4 (1)	2 (1)	2 (1)	7 (4)	3 (2)	2 (1)	6 (1)	8 (2)	16 (2)	19 (2)
Infections et infestations	34 (17)	31 (15)	22 (11)	66 (19)	62 (18)	71 (20)	26 (17)	25 (16)	59 (30)	61 (31)	70 (36)	124 (31)	112 (28)	461 (46)	440 (44)

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; ANCOVA = analyse de covariance; AQLQ +12 = questionnaire Asthma Quality of Life destiné aux 12 ans et plus; ET = erreur type; ÉT = écart type; DEP = débit expiratoire de pointe; FDT = fin du traitement; FF = furoate de fluticasone; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; MC = par les moindres carrés; PF = propionate de fluticasone; PI = pas indiqué; RRI = rapport des risques instantanés; S = salmétérol; s. o. = sans objet; VI = vilantérol; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde.

^aModèle ANCOVA où les covariables sont la valeur initiale, la région, le sexe, l'âge et le groupe d'intervention.

^bEn raison de la procédure statistique hiérarchique établie pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons, l'on n'a pu déterminer la signification statistique du résultat de cette comparaison.

^cIl n'y a pas eu d'épreuve de signification statistique dans la comparaison entre FF/VI 200/25 µg et FF/VI 100/25 µg.

Note : Les valeurs statistiquement significatives sont indiquées en gras.

Source : rapports d'étude clinique⁸⁻¹³

TABLEAU 2 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS — ÉTUDE DE L'INNOCUITÉ

Paramètre	HZA-839 (52 semaines)		
	FF/VI 200/25 µg	FF/VI 100/25 µg	PF 500 µg
Total, N	202	201	100
II, N (%)	134 (66)	139 (69)	73 (73)
IIG, N (%)	1 (< 1)	3 (1)	7 (7)
ACEI, N (%)	3 (1)	5 (2)	6 (6)
Infections et infestations	72 (36)	87 (43)	46 (46)

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; F = furoate de fluticasone; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; PF = propionate de fluticasone; VI = vilantérol.

Source : rapport d'étude clinique¹⁴