



## COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

### FUROATE DE FLUTICASONE ET VILANTÉROL (Breo Ellipta — GlaxoSmithKline) Indication : l'asthme

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) recommande d'inscrire l'association de furoate de fluticasone et de vilantérol (FF/VI) sur la liste des médicaments assurés dans le traitement d'entretien de l'asthme, à raison d'une prise quotidienne, chez la personne âgée de 18 ans et plus atteinte d'une maladie obstructive réversible des voies respiratoires, sous réserve des conditions ci-dessous :

#### Conditions :

- Inscrire sur la liste selon les mêmes modalités que les autres associations médicamenteuses en aérosol doseur réunissant un corticostéroïde en inhalation (CSI) et un agoniste bêta à longue action (ABLA), indiquées dans le traitement de l'asthme.
- Le coût de l'association FF/VI pour le régime d'assurance médicaments ne saurait dépasser celui de l'association CSI/ABLA en inhalation la moins chère.

#### Motifs de la recommandation :

1. L'association FF/VI est statistiquement supérieure au CSI employé seul dans la diminution des poussées de la maladie chez les patients à haut risque et dans l'amélioration de la fonction pulmonaire; toutefois, les données sur d'importants paramètres comme la qualité de vie sont limitées. En outre, l'efficacité de ce produit comparativement à d'autres associations médicamenteuses semblables demeure incertaine.
2. Le coût journalier de l'association FF/VI à la dose de 100 µg-25 µg, selon le prix indiqué (██████████), est moindre que celui d'autres associations CSI/ABLA à une dose moyenne (2,80 \$ à 3,25 \$ par jour), et celui de l'association FF/VI à la dose de 200 µg-25 µg est inférieur à celui d'autres associations CSI/ABLA à une dose élevée (3,62 \$ à 5,59 \$ par jour).

#### À souligner :

- Parce que le médicament n'est pas offert à une dose basse, l'adaptation posologique de cette association FF/VI dans le traitement de l'asthme est plus restreinte que dans le cas d'autres associations CSI/ABLA en inhalation.

### Programme commun d'évaluation des médicaments

### Contexte :

L'association FF/VI s'administre une fois par jour et réunit un CSI, le furoate de fluticasone, et un ABLA, le vilantérol, dans l'aérosol doseur Ellipta. Santé Canada a autorisé son usage dans 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. Il est offert en poudre sèche pour inhalation par voie orale à 100 µg-25 µg et à 200 µg-25 µg dans le traitement de l'asthme.

### Résumé des éléments pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : la revue systématique d'essais cliniques comparatifs et randomisés et d'études pivots sur l'association médicamenteuse FF/VI dans le traitement de l'asthme, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes atteintes d'asthme.

### Observation de patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients, l'Association pulmonaire de l'Ontario et l'Association pulmonaire de la Colombie-Britannique ont répondu à la demande de rétroaction du PCEM. L'information provient de sondages en ligne de personnes atteintes d'asthme, d'un éducateur agréé dans le domaine respiratoire, de connaissances acquises dans la recherche, de lignes directrices de pratique clinique et de l'interaction avec des patients. Voici le résumé des principales observations de ces groupes :

- L'asthme peut avoir des répercussions néfastes sur bien des aspects de la vie des patients. Les symptômes courants sont l'essoufflement, la toux chronique et la respiration sifflante, la fatigue, la vulnérabilité aux infections et la perte de poids; ils entraînent une diminution de la capacité de s'adonner à des activités physiques, à exécuter les activités de la vie quotidienne et à participer aux activités familiales.
- Les patients font valoir qu'il y a des besoins à combler dans la thérapeutique, notamment en ce qui a trait à des médicaments qui amélioreraient la fonction pulmonaire, freineraient l'évolution de la maladie, diminueraient ou préviendraient les hospitalisations, amélioreraient la qualité de vie, atténueraient les symptômes (essoufflement, toux et fatigue), amèneraient un regain d'énergie et d'appétit et augmenteraient la capacité de combattre les infections.

### Essais cliniques

La revue systématique du PCEM couvre 7 essais cliniques comparatifs avec traitement de référence et à double insu : HZA-714 (N = 313; 12 semaines), HZA-863 (N = 1 039; 12 semaines), HZA-827 (N = 610; 12 semaines), HZA-091 (N = 806; 24 semaines), HZA-829 (N = 587; 24 semaines), HZA-837 (N = 2 020; 24 à 76 semaines) et HZA-839 (N = 503; 52 semaines). Ces études comparent l'association FF/VI à 100 µg-25 µg et à 200 µg-25 µg au CSI seul à dose moyenne ou élevée (c.-à-d., FF, propionate de fluticasone [PF]), à une association CSI/ABLA (c.-à-d., PF/salmétérol [PF/S]) ou au placebo. 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  $\geq 200$  ml après une bouffée d'un agoniste bêta à courte durée d'action (albutérol). Dans presque toutes les études, plus de 60 % des participants sont déjà traités par une association CSI/ABLA en inhalation au moment du recrutement.

### **Paramètres d'intérêt :**

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a pris en considération ceux que voici :

- La poussée d'asthme grave conformément aux lignes directrices du groupe de travail de l'American Thoracic Society et de l'European Respiratory Society.
- Le VEMS, soit le volume d'air expiré pendant la première seconde d'une expiration forcée faisant suite à une inspiration forcée.
- Le débit expiratoire de pointe (DEP), soit la vitesse maximale à laquelle l'air peut être expulsé du poumon au cours d'une expiration forcée faisant suite à une inspiration forcée.
- La qualité de vie selon le questionnaire Asthma Quality of Life Questionnaire qui s'adresse aux personnes âgées de 12 ans ou plus (AQLQ +12) — questionnaire sur la qualité de vie adapté à la maladie, que remplit le patient. Il comporte 32 questions regroupées en quatre volets : les symptômes, les contraintes dans l'exécution des activités, l'état émotionnel et les déclencheurs environnementaux.
- Le questionnaire sur la maîtrise de l'asthme (ACT pour Asthma Control Test) que remplit le patient et qui comprend cinq questions portant sur les répercussions de l'asthme au travail, à l'école ou sur les tâches ménagères, l'essoufflement, les éveils nocturnes, le recours à un médicament de secours et la maîtrise générale de l'asthme.
- Le nombre de jours sans recours à un médicament de secours.
- L'utilisation des ressources.

Du lot des cinq études sur la fonction pulmonaire, la moyenne pondérée des mesures du VEMS en série constitue le principal résultat d'intérêt des études HZA-863 et HZA-091 et l'un des deux principaux résultats d'intérêt des études HZA-829 et HZA-827. La variation du DEP en soirée par rapport à la valeur initiale est le principal résultat d'intérêt de l'étude HZA-714. La variation du VEMS minimal en soirée par rapport à la valeur initiale est l'autre principal résultat d'intérêt des études HZA-827 et HZA-829. L'étude HZA-837 a pour principal résultat d'intérêt le délai de première poussée d'asthme grave. Enfin, les deux principaux paramètres d'intérêt dans l'étude de l'innocuité HZA-839 sont le nombre de participants ayant subi des incidents indésirables en général ou des incidents indésirables graves et le nombre de poussées d'asthme graves.

### **Efficacité**

- Dans l'étude HZA-837, le taux de poussées d'asthme graves par patient par an est de 0,14 avec FF/VI à 100 µg-25 µg et de 0,19 avec le FF à 100 µg. Le rapport des risques instantanés pour ce qui est du délai de première poussée d'asthme grave va comme suit :
  - FF/VI 100 µg-25 µg contre FF 100 µg : 0,795 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,642 à 0,985;  $P = 0,036$ ).
- La plupart des études ne peuvent comparer la différence de variation de qualité de vie entre les traitements, car les analyses statistiques prévues selon la séquence hiérarchique établie au préalable se sont arrêtées avant d'arriver à ce paramètre. Du nombre des mesures de qualité de vie se prêtant à l'analyse statistique, la variation du score du questionnaire AQLQ + 12 n'est pas statistiquement différente entre FF/VI et les autres traitements de référence. La différence moyenne de variation du score AQLQ + 12 par rapport au score de référence va comme suit :
  - FF/VI 100 µg-25 µg contre FF 100 µg : 0,08 ( $P = 0,303$ ) dans l'étude HZA-863.
  - FF/VI 200 µg-25 µg contre FF 200 µg : 0,05 ( $P = 0,587$ ) dans l'étude HZA-829.

- L'association FF/VI à 100 µg-25 µg amène une amélioration statistiquement plus grande de la variation moyenne par les moindres carrés au test de maîtrise de l'asthme (ACT) comparativement au FF à 100 µg dans l'étude HZA-863. Dans les autres études, l'analyse de la signification statistique s'est arrêtée avant ce paramètre.
  - FF/VI 100 µg-25 µg contre FF 100 µg : 0,9 ( $P = 0,002$ ) dans l'étude HZA-863.
- Sur le plan du VEMS, les résultats de la comparaison entre FF/VI à 100 µg-25 µg et FF à 100 µg sont disparates. Sous cet angle du VEMS, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre FF/VI à 100 µg-25 µg et FF/VI à 200 µg-25 µg, alors que FF/VI à 200 µg-25 µg procure une amélioration statistiquement significative par comparaison avec le FF à 200 µg et le PF à 500 µg. La différence moyenne entre les groupes va comme suit :
  - FF/VI 100 µg-25 µg contre FF 100 µg : 0,036 l ( $P = 0,405$ ) dans l'étude HZA-827, 0,077 l ( $P = 0,014$ ) dans l'étude HZA-863 et 0,089 l ( $P < 0,001$ ) dans l'étude HZA-837.
  - FF/VI 200 µg-25 µg contre FF 200 µg : 0,193 l ( $P < 0,001$ ) dans l'étude HZA-829.
  - FF/VI 200 µg-25 µg contre PF 500 µg : 0,210 l ( $P < 0,001$ ) dans l'étude HZA-829.
  - FF/VI 100 µg-25 µg contre PF/S 250 µg-25 µg : -0,019 l (IC à 95 % de -0,073 à 0,034) dans l'étude HZA-091.
- Bien que plusieurs études rapportent une variation du DEP en soirée, l'analyse de la signification statistique n'a été possible que dans les études HZA-863 et HZA-714; dans les autres études, la séquence analytique hiérarchique s'est interrompue à une étape antérieure. La différence moyenne entre les groupes va comme suit :
  - FF/VI 100 µg-25 µg contre FF 100 µg : 24,2 l/min ( $P < 0,001$ ) dans l'étude HZA-863 et 12,3 l/min (IC à 95 % de 5,8 à 18,8) dans l'étude HZA-827.
  - FF/VI 200 µg-25 µg contre FF 200 µg : 30,7 l/min (IC à 95 % de 22,5 à 38,9) dans l'étude HZA-829.
  - FF/VI 200 µg-25 µg contre PF 500 µg : 28,5 l/min ( $P < 0,001$ ) dans l'étude HZA-714 et 26,2 l/min (IC à 95 % de 18,0 à 34,3) dans l'étude HZA-829.
- Le pourcentage de jours sans médicaments de secours augmente dans tous les groupes d'intervention des études examinées ici. Ce pourcentage est plus grand avec l'association FF/VI aux deux doses (100 µg-25 µg et 200 µg-25 µg) qu'avec le FF aux doses correspondantes :
  - FF/VI 100 µg-25 µg contre FF 100 µg : 12,2 ( $P < 0,001$ ) dans l'étude HZA-863 et 10,6 (IC à 95 % de 4,3 à 16,8) dans l'étude HZA-827.
  - FF/VI 200 µg-25 µg contre FF 200 µg : 11,7 ( $P < 0,001$ ) dans l'étude HZA-829.
  - FF/VI 200 µg-25 µg contre PF 500 µg : 1,0 (IC à 95 % de -7,3 à 9,2) dans l'étude HZA-714 et 6,3 (IC à 95 % de -0,4 à 13,1) dans l'étude HZA-829.
- Toutes les études et tous les groupes d'intervention confondus, les mentions d'utilisation imprévue de ressources sanitaires sont rares.

### **Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)**

- L'infection des voies respiratoires (0 % à 18 %), la céphalée (< 1 % à 23 %) et la rhinopharyngite (4 % à 20 %) sont les incidents indésirables les plus fréquents. Les taux d'incidents indésirables associés à FF/VI sont du même ordre que ceux dans les groupes d'autres traitements de référence. Les proportions de patients ayant subi un incident indésirable à tout le moins vont comme suit :
  - HZA-827 : FF/VI 100 µg-25 µg, 29 %; FF 100 µg, 25 %; placebo, 21 %.
  - HZA-863 : FF/VI 200 µg-25 µg, 36 %; FF/VI 100 µg-25 µg, 37 %; FF 100 µg, 37 %.

- HZA-714 : FF/VI 200 µg-25 µg, 26 %; PF 500 µg, 27 %.
- HZA-829 : FF/VI 200 µg-25 µg, 47 %; FF 200 µg, 46 %; PF 500 µg, 50 %.
- HZA-091 : FF/VI 100 µg-25 µg, 53 %; PF/S 250 µg-50 µg, 49 %.
- HZA-837 : FF/VI 100 µg-25 µg, 63 %; FF 100 µg, 65 %.
- HZA-839 : FF/VI 200 µg-25 µg, 66 %; FF/VI 100 µg-25 µg, 69 %; PF 500 µg, 73 %.
- Les proportions de patients ayant subi un incident indésirable grave à tout le moins vont comme suit :
  - HZA-827 : FF/VI 100 µg-25 µg, 0 %; FF 100 µg, < 1 %; placebo, 0 %.
  - HZA-863 : FF/VI 200 µg-25 µg, < 1 %; FF/VI 100 µg-25 µg, 1 %; FF 100 µg, < 1 %.
  - HZA-714 : FF/VI 200 µg-25 µg, < 1 %; PF 500 µg, 1 %.
  - HZA-829 : FF/VI 200 µg-25 µg, 3 %; FF 200 µg, < 1 %; PF 500 µg, 1 %.
  - HZA-091 : FF/VI 100 µg-25 µg, < 1 %; PF/S 250 µg-50 µg, 1 %.
  - HZA-837 : FF/VI 100 µg-25 µg, 4 %; FF 100 µg, 3 %.
  - HZA-839 : FF/VI 200 µg-25 µg, < 1 %; FF/VI 100 µg-25 µg, 1 %; PF 500 µg, 7 %.
- Les proportions de patients ayant cessé le traitement prématurément en raison d'effets indésirables vont comme suit :
  - HZA-827 : FF/VI 100 µg-25 µg, < 1 %; FF 100 µg, 0 %; placebo, < 1 %.
  - HZA-863 : FF/VI 200 µg-25 µg, < 1 %; FF/VI 100 µg-25 µg, < 1 %; FF 100 µg, 1 %.
  - HZA-714 : FF/VI 200 µg-25 µg, 1 %; PF 500 µg, 1 %.
  - HZA-829 : FF/VI 200 µg-25 µg, 4 %; FF 200 µg, 2 %; PF 500 µg, 1 %.
  - HZA-091 : FF/VI 100 µg-25 µg, 1 %; PF/S 250 µg-50 µg, 2 %.
  - HZA-837 : FF/VI 100 µg-25 µg, 2 %; FF 100 µg, 2 %.
  - HZA-839 : FF/VI 200 µg-25 µg, 1 %; FF/VI 100 µg-25 µg, 2 %; PF 500 µg, 6 %.

### **Cout et rentabilité**

L'analyse de coûts du fabricant compare l'association FF/VI à d'autres produits combinant un CSI et un ABLA dans le traitement d'entretien de l'asthme chez des personnes âgées de 18 ans ou plus atteintes d'une maladie obstructive réversible des voies respiratoires. Les comparateurs sont le budésonide et le fumarate de formotérol (BUD/F), l'association PF/S et le furoate de mométasone et le fumarate de formotérol (MOM/F). Plus précisément, le fabricant compare le coût de l'association FF/VI 100 µg-25 µg au coût moyen pondéré, fondé sur des demandes de remboursement, de traitements combinés CSI/ABLA à dose base et à dose moyenne, et le coût de l'association FF/VI 200 µg-25 µg au coût moyen pondéré, fondé sur des demandes de remboursement, de traitements combinés CSI/ABLA à dose élevée. L'analyse ne prend en considération que le coût journalier et le coût annuel des médicaments – postulant que les comparateurs sont sur un pied d'égalité en ce qui concerne les autres aspects de l'utilisation de ressources – et repose sur l'hypothèse voulant que l'association FF/VI et les autres produits réunissant CSI et ABLA soient de même efficacité et innocuité. Cette hypothèse s'appuie sur l'étude HZA-091 et une métaanalyse en réseau présentée par le fabricant.

Le PCEM estime que certains aspects de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant en limitent la portée :

- Les limites de l'étude HZA-091 et de la métaanalyse en réseau font que la question de l'efficacité et de l'innocuité comparatives de l'association FF/VI et des autres traitements combinés CSI/ABLA demeure incertaine.

- L'utilisation de données provenant de demandes de remboursement dans le cas qui nous occupe pose problème en ce qu'il est impossible de distinguer les demandes de remboursement pour des enfants ou des adolescents de celles pour des adultes ou de les départager selon l'indication. Il serait plus juste de comparer l'association FF/VI à d'autres traitements combinés CSI/ABLA un à un.
- La comparaison entre FF/VI 100 µg-25 µg et une association CSI/ABLA à dose basse est inappropriée, car FF/VI 100 µg-25 µg est en fait une association CSI/ABLA à dose moyenne.

À la dose quotidienne recommandée, l'association FF/VI 100 µg-25 µg (■ par jour) coute moins cher que d'autres traitements combinés CSI/ABLA à dose moyenne (2,80 \$ à 3,25 \$ par jour) et l'association FF/VI 200 µg-25 µg (■ par jour) coute moins cher que d'autres traitements combinés CSI/ABLA à dose élevée (3,62 \$ à 5,59 \$ par jour).

### Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- Des comparaisons directes entre l'association FF/VI et d'autres associations CSI/ABLA, outre PF/S.
- L'innocuité et l'efficacité à long terme de l'association FF/VI dans le traitement de l'asthme restent à évaluer.

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeysondera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

### Réunion du 20 janvier 2016

#### Absences :

Aucune

#### Conflits d'intérêts :

Un membre s'est abstenu de voter en raison d'un conflit d'intérêts.

#### À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

## *Programme commun d'évaluation des médicaments*

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

---

### **Programme commun d'évaluation des médicaments**

Réunion du CCEM — le 20 janvier 2016

Avis de recommandation finale — le 18 février 2016

© ACMTS, 2016

page 7 sur 7