

## PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

# Sommaire du rapport d'examen clinique

### FUROATE DE FLUTICASONE/UMÉCLINIDIUM/VILANTÉROL (TRELEGY ELLIPTA)

(GlaxoSmithKline)

Indication : Le traitement d'entretien unique quotidien et prolongé d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), y compris la bronchite chronique ou l'emphysème, qu'un traitement combinant un corticostéroïde en inhalation (CSI) et un bêta2 agoniste à longue durée d'action (BALA) ne permet pas de traiter adéquatement.

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Finale (passages caviardés)
Date de publication :	Septembre 2018
Longueur du rapport :	12 pages

**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.

**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.

<b>Médicament</b>	Furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol (FF/UMEC/VI) (Trelegy Ellipta)
<b>Indication</b>	Le traitement d'entretien unquotidien et prolongé d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), y compris la bronchite chronique ou l'emphysème, qu'une association CSI-BALA ne permet pas de traiter adéquatement.
<b>Demande de remboursement</b>	FF/UMEC/VI devrait être recommandé lorsque les critères cliniques suivants sont respectés : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le patient présente une MPOC modérée à grave, définie par la spirométrie et</li> <li>• il y a un risque d'exacerbations malgré l'utilisation d'un bronchodilatateur à longue durée d'action (antagoniste muscarinique à longue durée d'action [AMLA] ou BALA) ou</li> <li>• le patient est symptomatique ou présente un risque d'exacerbations malgré la prise d'un AMLA/BALA ou d'un CSI/BALA ou</li> <li>• le patient prend déjà une association AMLA/CSI/BALA.</li> </ul>
<b>Forme pharmaceutique</b>	Inhalation
<b>Date de l'avis de conformité</b>	4 avril 2018
<b>Fabricant</b>	GlaxoSmithKline

## Sommaire

### Introduction

La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) est une maladie respiratoire évitable et traitable qui comprend la bronchite chronique et l'emphysème<sup>1,2</sup>. Elle est souvent causée par le tabagisme. En effet, on lui attribue de 80 % à 90 % des cas<sup>1</sup>. Elle est caractérisée par une obstruction progressive et partiellement réversible des voies respiratoires, l'hyperinflation pulmonaire, des manifestations systémiques et des exacerbations dont la fréquence et la gravité vont en augmentant<sup>1</sup>. C'est une maladie sous-diagnostiquée; par conséquent, les statistiques sur sa prévalence sont probablement inférieures au nombre de personnes atteintes d'une MPOC. Au Canada, la MPOC est la quatrième principale cause de décès<sup>1</sup>. Selon un rapport de Statistique Canada fondé sur des données de 2012 à 2015, on estime que 12 % des Canadiens âgés de 35 à 79 ans ont une obstruction des voies respiratoires correspondant à une MPOC<sup>3</sup>. Les patients atteints d'une MPOC subissent souvent des conséquences négatives qui nuisent à leur vie quotidienne, par exemple à leur capacité à respirer, à parler, à dormir, à travailler et à socialiser. Globalement, ces patients décrivent leur expérience de la maladie comme étant un trouble épuisant sur les plans physique et mental qui peut entraîner de l'anxiété, de la dépression et une diminution de la qualité de vie. Les objectifs de la prise en charge de la MPOC sont de prévenir la progression de la maladie, de réduire la fréquence et la gravité des exacerbations, de soulager les symptômes, d'améliorer la tolérance à l'effort et les activités quotidiennes, de traiter les exacerbations et les complications, d'améliorer l'état de santé et de réduire la mortalité<sup>4</sup>. Les décisions liées à la prise en charge sont guidées par la gravité de la maladie (c.-à-d. les symptômes/l'incapacité et la spirométrie) et la fréquence des exacerbations aiguës. L'arrêt du tabagisme est l'intervention la plus efficace pour réduire le risque de souffrir d'une MPOC et la seule intervention qui ralentit le taux de déclin de la fonction pulmonaire<sup>1</sup>. Les bronchodilatateurs sont le pilier de la pharmacothérapie de la MPOC<sup>1</sup>, et comprennent les bêtas agonistes à longue durée d'action (BALA) et les antagonistes muscariniques à longue durée d'action (AMLA). Les antagonistes muscariniques et les bêtas agonistes utilisés en combinaison pour l'intensification du traitement sont recommandés chez les patients atteints d'une MPOC stable qui présentent des exacerbations malgré le recours à un traitement par AMLA ou BALA<sup>5</sup>. Selon un consensus de la Société canadienne de thoracologie, l'intensification du traitement par une trithérapie qui comprend un AMLA et l'association d'un corticostéroïde en inhalation (CSI) et d'un BALA peut être envisagée chez les patients atteints d'une MPOC stable

dont le fardeau des symptômes est important et dont l'état de santé est mauvais malgré le recours à une bithérapie comprenant un BALA et un AMLA en inhalation<sup>5</sup>.

Trelegy Ellipta est la première trithérapie combinée comprenant un CSI, le furoate de fluticasone (FF), un BALA, le vilantérol (VI), et un AMLA, l'uméclicinium (UMEC)<sup>6</sup>. Le FF, la composante du CSI, est un corticostéroïde synthétique trifluoré ayant une activité anti-inflammatoire locale et puissante, alors que les composantes du BALA et de l'AMLA jouent un rôle de bronchodilatateurs à longue durée d'action par la stimulation des récepteurs bêta2 pour le premier et l'inhibition compétitive des récepteurs muscariniques pour le second. Cette trithérapie est administrée une fois par jour sous la forme de poudre sèche en inhalation orale au moyen de l'inhalateur Ellipta. Chacune des composantes de Trelegy Ellipta est offerte sous d'autres formes, qui ont également une indication autorisée de Santé Canada dans la prise en charge de la MPOC.

L'objectif de cet examen est de mener une revue systématique des effets bénéfiques et néfastes de FF/UMEC/VI (Trelegy Ellipta; 100/62,5/25 µg) dans le traitement des patients atteints d'une MPOC modérée à grave, y compris la bronchite chronique ou l'emphysème, qui sont symptomatiques ou à risque d'exacerbations malgré un traitement d'entretien par AMLA, CSI/BALA ou AMLA/BALA, ou qui prennent actuellement une association AMLA/CSI/BALA.

## Résultats et interprétation

### Études retenues

La revue systématique porte sur trois essais contrôlés randomisés (ECR) de phase III considérés comme des essais pivots par le fabricant (FULFIL<sup>7</sup>, IMPACT<sup>8</sup> et l'étude 200812<sup>9</sup>). L'objectif principal de FULFIL est d'évaluer les effets de FF/UMEC/VI sur la fonction pulmonaire et la qualité de vie liée à la santé comparativement à l'association budésonide/formotérol (BUD/FOR) après 24 semaines de traitement. Dans l'étude FULFIL, les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir FF/UMEC/VI à 100/62,5/25 µg au moyen de l'inhalateur Ellipta une fois par jour et le placebo au moyen de l'inhalateur Turbuhaler deux fois par jour, ou le traitement par BUD/FOR à 400/12 µg au moyen du Turbuhaler deux fois par jour et le placebo au moyen de l'Ellipta une fois par jour. Un sous-ensemble de patients pouvait poursuivre le traitement assigné dans le cadre d'une étude de prolongation pendant un total de 52 semaines. L'objectif principal de l'étude IMPACT est d'évaluer l'efficacité de FF/UMEC/VI pour réduire le taux annuel combiné d'exacerbations modérées et graves comparativement à la bithérapie FF/VI ou UMEC/VI chez les patients atteints d'une MPOC. Dans l'essai IMPACT de 52 semaines, les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1:1 pour recevoir un traitement unique quotidien par FF/UMEC/VI à 100/62,5/25 µg au moyen de l'inhalateur Ellipta, par FF/VI à 100/25 µg ou par UMEC/VI à 62,5/25 µg. L'étude 200812 vise à comparer l'effet de FF/UMEC/VI à celui de FF/VI + UMEC sur la fonction pulmonaire après 24 semaines de traitement. Dans cet essai de 24 semaines, les patients ont été répartis dans les groupes de traitement selon un rapport de 1:1 pour recevoir FF/UMEC/VI à 100/62,5/25 µg au moyen de l'inhalateur Ellipta une fois par jour et le placebo au moyen de l'inhalateur Ellipta une fois par jour le matin, ou l'association FF/VI à 100/25 µg et l'UMEC à 62,5 µg, tous deux au moyen d'Ellipta une fois par jour le matin. Deux études supplémentaires de 12 semaines, menées en double insu, contrôlées par placebo, multicentriques et à groupes parallèles, conçues pour évaluer l'efficacité et l'innocuité d'UMEC ajouté à l'association FF/VI chez les patients atteints d'une MPOC, sont examinées en annexe à ce rapport. De plus, une comparaison indirecte fournie par le fabricant entre FF/UMEC/VI et d'autres trithérapies fait l'objet d'un résumé et d'une évaluation critique à l'annexe 8.

Les trois essais ont des critères d'inclusion et d'exclusion similaires, et portent sur des patients âgés d'au moins 40 ans qui sont d'anciens ou d'actuels fumeurs, qui ont reçu un diagnostic de MPOC, qui ont obtenu un score d'au moins 10 au test d'évaluation de la MPOC (CAT) et qui ont un rapport du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS)/capacité vitale forcée (CVF) postsalbutamol inférieur à 0,70. La seule différence dans les critères d'inclusion concerne le VEMS et les antécédents d'exacerbation. L'essai FULFIL exige soit un VEMS post-bronchodilatateur de moins de 50 % de la valeur normale prévue, ou un VEMS post-bronchodilatateur de moins de 80 % de la valeur normale prévue et des antécédents documentés d'au moins deux exacerbations modérées ou d'une exacerbation grave (avec hospitalisation) au cours de la dernière année. Les études IMPACT et 200812 exigent un VEMS post-bronchodilatateur de moins de 50 % de la valeur normale prévue et des antécédents documentés d'au moins une exacerbation modérée ou grave de MPOC au cours des 12 derniers mois, ou un VEMS post-bronchodilatateur d'au moins 50 %, mais de moins de 80 % de la valeur normale prévue et des antécédents documentés d'au

moins deux exacerbations modérées ou d'au moins une exacerbation grave (avec hospitalisation) de MPOC au cours de la dernière année.

Bien que les études soient généralement bien conçues, l'analyse statistique des critères d'évaluation secondaires dans l'étude FULFIL n'a pas été ajustée pour tenir compte de la multiplicité; ce qui entraîne donc un risque d'erreur de type 1 pour ces critères, ce qui limite notre capacité à tirer des conclusions. Le taux d'exacerbations de MPOC est un paramètre clé pour les patients, et pourtant seule une des études (IMPACT) est conçue de manière à évaluer les exacerbations à titre de critère d'évaluation principal. Les traitements comparateurs utilisés dans deux des trois études sont des composantes de FF/UMEC/VI, alors que l'association CSI/BALA est le traitement de comparaison de la troisième étude (FULFIL). Par conséquent, il existe peu de données comparant FF/UMEC/VI à des associations AMLA/BALA (autre qu'UMEC/VI) ou à d'autres trithérapies de la MPOC.

## Efficacité

La fonction pulmonaire est évaluée au moyen du VEMS. La variation du VEMS de creux à partir du début de l'étude est l'un des critères d'évaluation principaux (à 24 semaines) dans FULFIL, le critère d'évaluation principal (à 24 semaines) dans l'étude 200812, et un critère d'évaluation secondaire (à 52 semaines) dans IMPACT. Selon les commentaires des patients, les symptômes (dont ceux liés à la fonction pulmonaire) sont considérés comme importants. Dans l'essai FULFIL, la variation du VEMS de creux entre le début de l'étude et la semaine 24 avec FF/UMEC/VI comparativement à l'association BUD/FOR est de 0,17 l (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,15 l à 0,19 l;  $P < 0,001$ ). L'amélioration du VEMS est significative sur les plans clinique et statistique (différence minimale importante sur le plan clinique [DMIC] = 0,10 l à 0,14 l). Dans l'essai IMPACT, la différence de la variation des moindres carrés du VEMS de creux entre le début de l'étude et la semaine 52 avec FF/UMEC/VI comparativement à l'association FF/VI est de 0,097 l (IC à 95 %, 0,085 l à 0,109 l) et de 0,054 l (IC à 95 %, 0,039 l à 0,069 l) comparativement à l'association UMEC/VI. L'amélioration du VEMS est significative sur le plan statistique ( $P < 0,001$ ), mais n'est pas pertinente sur le plan clinique (DMIC = 0,10 l à 0,14 l) pour FF/UMEC/VI comparativement aux associations FF/VI et UMEC/VI. Dans l'étude 200812, la différence de la variation des moindres carrés du VEMS de creux entre le début de l'étude et la semaine 24 avec FF/UMEC/VI comparativement à l'association FF/VI + UMEC est de 0,018 l (IC à 95 %, -0,013 l à 0,050 l) pour la population (adhérente) traitée selon le protocole modifié et de 0,026 l (IC à 95 %, -0,002 l à 0,053 l) pour la population en intention de traiter (IDT). L'amélioration du VEMS avec FF/UMEC/VI comparativement à l'association FF/VI + UMEC/VI est non inférieure, puisque la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % de la différence de traitement est supérieure à -0,050 l.

Le taux annuel d'exacerbations modérées et graves survenant en cours de traitement est évalué à titre de critère d'évaluation principal dans l'étude IMPACT et à titre de critère d'évaluation secondaire dans l'étude FULFIL. Dans tous les essais, le délai avant la première exacerbation modérée ou grave est évalué à titre de critère d'évaluation secondaire ou « autre ». Selon les commentaires des patients, les exacerbations sont un critère d'évaluation important pour cet examen. Dans l'essai FULFIL, le taux annualisé d'exacerbations modérées et graves survenant en cours de traitement durant les 24 semaines de l'étude est plus faible dans le groupe FF/UMEC/VI que dans le groupe BUD/FOR (0,22 versus 0,34) et le rapport de taux est de 0,65 (IC à 95 %, 0,49 à 0,86). Le rapport de risques instantanés du délai avant la première exacerbation modérée ou grave survenant pendant le traitement pour FF/UMEC/VI comparativement à l'association BUD/FOR à la semaine 24 est de 0,67 (IC à 95 %, 0,52 à 0,88) et, à la semaine 52 pour la population participant à l'étude de prolongation, le rapport de risques instantanés est de 0,54 (IC à 95 %, 0,35 à 0,83). Dans l'essai IMPACT, le taux annualisé d'exacerbations modérées ou graves survenant en cours de traitement durant les 52 semaines de l'étude est plus faible dans le groupe FF/UMEC/VI que dans les groupes FF/VI et UMEC/VI (0,91 versus 1,07 et 1,21); les rapports de taux sont de 0,85 (IC à 95 %, 0,80 à 0,90) et de 0,75 (IC à 95 %, 0,70 à 0,81) pour les comparaisons avec les associations FF/VI et UMEC/VI. Le rapport de risques instantanés (RRI) du délai avant la première exacerbation modérée ou grave survenant durant le traitement par FF/UMEC/VI comparativement aux associations FF/VI et UMEC/VI à la semaine 52 est de 0,85 (IC à 95 %, 0,80 à 0,91) et de 0,84 (IC à 95 %, 0,78 à 0,91). Dans l'étude 200812, le RRI du délai avant la première exacerbation modérée ou grave survenant durant le traitement par FF/UMEC/VI comparativement à l'association FF/VI + UMEC n'est pas statistiquement significatif (RRI = 0,87, IC à 95 %, 0,68 à 1,12).

La qualité de vie liée à la santé est mesurée au moyen du questionnaire respiratoire du St-George's Hospital (*St George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ). La variation du score total au SGRQ à partir du début de l'étude est l'un des critères d'évaluation principaux de l'étude FULFIL, un critère d'évaluation « autre » (à 52 semaines) de l'étude IMPACT et un critère d'évaluation secondaire (à 24 semaines) de l'étude 200812. Selon les commentaires des patients, la qualité de vie liée à la santé

est un critère d'évaluation important. Dans l'essai FULFIL, la variation du score total au SGRQ entre le début de l'étude et la semaine 24 pour FF/UMEC/VI comparativement à l'association BUD/FOR est de -2,2 unités (IC à 95 %, -3,5 unités à -1,0 unité). La différence n'est pas significative sur le plan clinique (DMIC = 4 unités). Dans l'essai IMPACT, la différence de la variation des moindres carrés du score total au SGRQ entre le début de l'étude et la semaine 52 pour FF/UMEC/VI comparativement à l'association FF/VI est de -1,8 unité (IC à 95 %, -2,4 unités à -1,1 unité), et de -1,8 unité (IC à 95 %, -2,6 unités à -1,0 unité) comparativement à l'association UMEC/VI; ces différences ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives (DMIC = 4 unités). Dans l'étude 200812, la différence de la variation des moindres carrés du score total au SGRQ entre le début de l'étude et la semaine 24 pour FF/UMEC/VI comparativement à l'association FF/VI + UMEC est de -0,906 unité (IC à 95 %, -2,540 unités à 0,728 unité).

Les symptômes respiratoires liés à la MPOC, l'état de santé et le recours aux médicaments de secours sont d'autres critères d'évaluation de l'efficacité. Cependant, comme ces paramètres n'ont pas été ajustés pour tenir compte des comparaisons statistiques multiples, l'interprétation des inférences sur les résultats associés doit en tenir compte.

La métaanalyse en réseau (MAR) fournie par le fabricant donne à penser [REDACTED]

[REDACTED] Cependant, l'hétérogénéité non résolue apporte une incertitude à la conclusion selon laquelle FF/UMEC/VI a une efficacité comparable aux autres trithérapies chez les patients atteints d'une MPOC et l'on dispose de peu de données pour certains critères d'évaluation cliniquement importants.

## Effets néfastes

Dans chaque essai, les événements indésirables graves sont similaires dans tous les groupes de traitement. Dans l'essai FULFIL, à la semaine 24, des événements indésirables graves ont été signalés chez 5 % des patients prenant FF/UMEC/VI et chez 6 % des patients prenant BUD/FOR. Dans l'essai IMPACT, à la semaine 52, des événements indésirables ont été signalés chez de 21 % à 23 % des patients de chaque groupe de traitement. Dans l'étude 200812, à la semaine 24, des événements indésirables ont été signalés chez 10 % des patients prenant FF/UMEC/VI et chez 11 % des patients prenant FF/VI + UMEC. Les événements indésirables graves les plus courants sont les troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux, la MPOC, les infections et les infestations, et la pneumonie.

Le syndrome anticholinergique a touché chaque groupe de traitement de manière similaire parmi les études. Dans l'essai FULFIL, le syndrome anticholinergique a touché 1,8 % des patients prenant FF/UMEC/VI et 1,9 % des patients prenant BUD/FOR après 24 semaines. Dans l'essai IMPACT, après 52 semaines, le syndrome anticholinergique a touché 4 % des patients prenant FF/UMEC/VI et 3 % des patients prenant FF/VI ou UMEC/VI. Dans l'étude 200812, le syndrome anticholinergique a touché 2 % des patients prenant FF/UMEC/VI et moins de 1 % des patients prenant FF/VI + UMEC. Les effets cardiovasculaires ont touché chaque groupe de traitement de manière similaire parmi les études. Dans l'essai FULFIL, les effets cardiovasculaires ont touché 4,3 % des patients prenant FF/UMEC/VI et 5,2 % des patients prenant BUD/FOR après 24 semaines. Dans l'essai IMPACT, à la semaine 52, des effets cardiovasculaires ont été signalés chez de 10 % à 11 % des patients des divers groupes de traitement. Dans l'étude 200812, des effets cardiovasculaires ont été signalés chez 2 % des patients du groupe FF/UMEC/VI et chez 3 % des patients du groupe FF/VI + UMEC. Chaque groupe a été touché de manière similaire par la pneumonie, à l'exception du groupe BUD/FOR de l'essai FULFIL, où la pneumonie a touché 0,8 % des patients comparativement à 2,2 % des patients traités par FF/UMEC/VI.

La MAR fournie par le fabricant [REDACTED]

## Place du médicament dans le traitement<sup>1</sup>

Dans les recommandations internationales et canadiennes, la prise en charge de la MPOC est reconsidérée depuis 2013 pour tenir compte des nouvelles études et du nouveau traitement moléculaire de la MPOC qui a vu le jour. La diminution des taux d'exacerbations, particulièrement les exacerbations menant à des visites à l'urgence ou à des hospitalisations, est la pierre angulaire de l'approche thérapeutique et influence les recommandations cliniques, en particulier celles contenues dans le document de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Un autre changement observé concerne la manière dont les patients sont évalués. Le traitement axé sur le patient requiert des marqueurs physiologiques et une définition appropriée de la maladie. Dans le cas de la MPOC, depuis plusieurs années maintenant, on se questionne à savoir quels patients atteints d'une MPOC profiteraient d'une « trithérapie » (AML/BALA/CSI). En raison du risque accru de pneumonie chez certains patients atteints d'une MPOC et prenant des CSI, on tente de mieux déterminer le phénotype des patients. Selon la documentation actuelle, on estime que de 25 % à 30 % des patients atteints d'une MPOC tirent profit de l'ajout d'un traitement par CSI. Des recherches tentent aussi de cibler ce qui définit les 25 % à 30 % de patients qui tirent profit de l'association AML/BALA/CSI. On ne sait pas encore s'il s'agit d'un ensemble de caractéristiques cliniques (par exemple des antécédents d'asthme, une capacité de diffusion pulmonaire normale, des antécédents de tabagisme limités, etc.) ou d'un marqueur précis (par exemple un taux élevé d'éosinophiles périphériques, la présence d'éosinophiles dans les expectorations, etc.), mais la recherche se concentre sur ce domaine, car le coût associé aux CSI dans le traitement de la MPOC est élevé, étant donné que les complications (particulièrement les taux de pneumonie) sont importantes et pertinentes sur le plan clinique.

Dans les nouvelles lignes directrices internationales et canadiennes, on recommande la bronchodilatation et la bronchodilatation double en première intention dans l'approche thérapeutique de la MPOC; la GOLD recommande les bronchodilatateurs en première intention chez les patients symptomatiques des groupes A à D. La trithérapie (AML/BALA/CSI) est actuellement envisagée chez les patients présentant des exacerbations récurrentes malgré la bronchodilatation double. Même chez cette catégorie de patients, les effets indésirables des corticostéroïdes devraient être surveillés — l'approche de traitement des patients qui souffrent d'une pneumonie confirmée par une radiologie alors qu'ils prennent des CSI devrait être révisée.

Les recommandations de la GOLD 2017 et de la SCT 2017 intègrent une nouvelle approche de prise en charge de la MPOC d'« intensification » et de « diminution » du traitement. Un patient dont le traitement est « intensifié » par une bronchodilatation double ou une trithérapie et chez qui on ne note aucune amélioration (c.-à-d. aucun changement eu égard aux symptômes, à la tolérance à l'effort ou au taux d'exacerbations) pourrait voir son traitement « diminué » pour revenir au régime de traitement antérieur. Le concept de « diminution » permet à tous les médecins d'examiner la « stabilité » du patient et de réduire au minimum les traitements pharmacologiques.

## Conclusion

Cet examen porte sur trois ECR de phase III commandités par le fabricant, dont deux essais de 24 semaines (FULFIL et l'étude 200812) et un essai de 52 semaines (IMPACT). Dans l'évaluation de la fonction pulmonaire, le traitement par FF/UMEC/VI montre des améliorations statistiquement significatives du VEMS de creux comparativement à BUD/FOR à la semaine 24, à FF/VI à la semaine 52 et à UMEC/VI à la semaine 52. L'importance clinique a été atteinte dans la comparaison avec BUD/FOR à 24 semaines. Comparativement à ses composantes, FF/UMEC/VI est non inférieur selon une marge de 0,050 l, où la non-infériorité est déterminée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % de la différence de traitement est supérieure à -0,050 l. La qualité de vie liée à la santé est évaluée au moyen du SGRQ; des améliorations ont été observées pour le traitement par FF/UMEC/VI comparativement à BUD/FOR à 24 semaines, à FF/VI à 52 semaines et à UMEC/VI à 52 semaines. FF/UMEC/VI n'est pas statistiquement différent du traitement par ses composantes quant aux changements au score du SGRQ. Le taux annuel d'exacerbations modérées et graves survenant en cours de traitement a diminué pour le traitement par FF/UMEC/VI comparativement aux traitements par BUD/FOR à 24 semaines, par FF/VI à 52 semaines et par UMEC/VI à 52 semaines. FF/UMEC/VI n'est pas statistiquement différent du traitement par ses composantes quant aux exacerbations modérées ou graves. Une MAR fournie par le fabricant [REDACTED]

<sup>1</sup>Il s'agit ici de l'information communiquée par le clinicien expert consulté par les examinateurs du PCEM dans le cadre de la revue systématique.

[REDACTED]

[REDACTED]

Les évènements indésirables sont généralement similaires entre FF/UMEC/VI et les autres traitements dans les trois ECR; cependant, la durée des études est potentiellement insuffisante pour tirer des inférences claires sur les taux comparatifs de pneumonie et d'évènements cardiovasculaires. La MAR examinée [REDACTED]

[REDACTED]

Tableau 1 : Résumé des résultats

	FULFIL		IMPACT			Étude 200812	
	FF/UMEC/VI 100/62,5/25 N = 911	BUD/FOR 400/12 N = 899	FF/UMEC/VI 100/62,5/25 N = 4 151	FF/VI 100/25 N = 4 134	UMEC/VI 62,5/25 N = 2 070	FF/UMEC/VI 100/62,5/25 N = 527	FF/VI + UMEC 100/25 + 62,5 N = 528
<b>FONCTION PULMONAIRE</b>							
Moyenne du VEMS au début de l'étude (ÉT)	1,28 (0,464)	1,27 (0,466)	1,17 (0,479)	1,17 (0,476)	1,17 (0,473)	1,15 (0,448)	1,19 (0,448)
n avec données analysables	836	781	3 366	3 060	1 490		
Variation moyenne des MC du VEMS de creux à partir du début de l'étude (ET)	0,14 (0,008) <sup>a</sup>	-0,03 (0,008) <sup>a</sup>	0,094 (0,0042)	-0,003 (0,0044)	0,040 (0,0063)	0,113 (0,0112)	0,095 (0,0116)
Différence (IC à 95 %)	0,17 (0,15 à 0,19)			0,097 (0,085 à 0,109)	0,054 (0,039 à 0,069)	0,018 (-0,013 à 0,050) <sup>b</sup>	
Valeur de p	< 0,001			< 0,001	< 0,001		
<b>EXACERBATIONS MODÉRÉES/GRAVES</b>							
n	907	892	4 145	4 133	2 069		
Taux annuel moyen d'exacerbations	0,22	0,34	0,91	1,07	1,21		
Risque relatif (IC à 95 %)	0,65 (0,49 à 0,86) <sup>c</sup>			0,85 (0,80 à 0,90) <sup>d</sup>	0,75 (0,70 à 0,81) <sup>d</sup>		
Valeur de p	0,002			< 0,001	< 0,001		
Rapport de risque du délai avant la première exacerbation modérée ou grave survenant en cours de traitement (IC à 95 %)	0,67 (0,52 à 0,88)			0,85 (0,80 à 0,91)	0,84 (0,78 à 0,91)	0,87 (0,68 à 1,12)	
Valeur de p	0,004			< 0,001	< 0,001		
<b>SGRQ</b>							
n avec données analysables	846	791	3 318	3 026	1 470		
Moyenne (ÉT)	51,8 (16,29)	50,8 (16,73)	45,0 (0,23)	46,8 (0,24)	46,8 (0,35)	49,0 (15,51)	48,5 (15,94)
Variation moyenne des MC du score total du SGRQ à partir du début de l'étude <sup>a</sup> (ET)	-6,6 (0,45)	-4,3 (0,46)	-5,5 (0,23)	-3,7 (0,24)	-3,7 (0,35)	-5,84 (0,59) <sup>e</sup>	-4,9 (0,59) <sup>e</sup>
Différence (IC à 95 %)	-2,2 (-3,5 à -1,0)			-1,8 (-2,4 à -1,1)	-1,8 (-2,6 à -1,0)	-0,9 (-2,54 à 0,73)	
Valeur de p	< 0,001			< 0,001	< 0,001		
<b>CAT</b>							
Moyenne du CAT au début de l'étude (ÉT)	17,6 (6,43)	17,8 (6,24)	18,2 (6,98)	18,3 (6,99)	18,1 (6,88)		
n avec données analysables	837	785	3 951	3 821	1 909		
Variation moyenne des MC (ET)	-2,5 (0,18)	-1,6 (0,19)	-2,0 (0,11)	-1,5 (0,11)	-1,6 (0,16)		
Différence (IC à 95 %)	-0,9 (-1,4 à -0,4)			-0,5 (-0,8 à -0,2)	-0,4 (-0,8 à -0,1)		

	FULFIL		IMPACT			Étude 200812	
	FF/UMEC/VI 100/62,5/25 N = 911	BUD/FOR 400/12 N = 899	FF/UMEC/VI 100/62,5/25 N = 4 151	FF/VI 100/25 N = 4 134	UMEC/VI 62,5/25 N = 2 070	FF/UMEC/VI 100/62,5/25 N = 527	FF/VI + UMEC 100/25 + 62,5 N = 528
Valeur de $p$	< 0,001			< 0,001	0,021		
<b>EXACT-RS</b>							
Moyenne au début de l'étude (ÉT)	13,2 (5,83)	13,0 (5,93)	s. o.	s. o.	s. o.		
n	825	783	s. o.	s. o.	s. o.		
Différence de traitement à l'EXACT-RS entre les semaines 21 et 24 (IC à 95 %)	-1,35 (-1,79 à -0,91)		s. o.	s. o.	s. o.		
Valeur de $p$	< 0,001		s. o.	s. o.	s. o.		
<b>SCORE FOCAL DE L'INDICE TRANSITIONNEL DE DYSPNÉE AU DÉBUT DE L'ÉTUDE</b>							
Moyenne (ÉT)	5,7 (1,77)	5,5 (1,83)	2 029	#2014	1 015	6,4 (2,00)	6,33 (1,96)
SCORE FOCAL DE L'INDICE TRANSITIONNEL DE DYSPNÉE			5,9 (1,94)	5,9 (1,98)	5,9 (1,99)		
n de données analysables	839	788	1 549	1 861	670	482	481
Moyenne des MC (ET)	2,29 (0,096)	1,72 (0,099)	0,98 (0,079)	0,71 (0,083)	0,89 (0,120)	2,029 (0,1252)	1,892 (0,1254)
Différence (IC à 95 %)	0,57 (0,30 à 0,84)			0,27 (0,04 à 0,49)	0,09 (-0,19 à 0,37)	0,137 (-0,211 à 0,485)	
Valeur de $p$	< 0,001			0,020	0,522	s. o.	
<b>EIG<sup>f</sup></b>							
N (%)	49 (5)	51 (6)	895 (22)	850 (21)	470 (23)	52 (10)	57 (11)
<b>RREI</b>							
N (%)	28 (3)	25 (3)	252 (6)	327 (8)	187 (9)	18 (3)	11 (2)
<b>Décès</b>							
N (%)	4 (< 1)	6 (< 1)	68 (2)	76 (2)	49 (2)	4 (< 1)	4 (< 1)
<b>EFFETS NÉFASTES NOTABLES, N (%)</b>							
Syndrome anticholinergique	16 (1,8)	17 (1,9)	184 (4)	140 (3)	70 (3)	12 (2)	5 (< 1)
Effets cardiovasculaires	39 (4,3)	47 (5,2)	450 (11)	430 (10)	224 (11)	30 (6)	28 (5)
Effets locaux des stéroïdes	19 (2,1)	24 (2,7)	337 (8)	301 (7)	108 (5)	12 (2)	14 (3)
Pneumonie	20 (2,2)	7 (0,8)	317 (8)	292 (7)	97 (5)	14 (3)	21 (4)

BUD = budésonide; CAT = test d'évaluation de la MPOC; EIG = évènement indésirable grave; ÉT = écart-type; ET = erreur type; EXACT-RS = questionnaire sur les symptômes respiratoires des exacerbations de la maladie pulmonaire chronique; IC = intervalle de confiance; FF = furoate de fluticasone; FOR = fumarate de formotérol; MC = moindres carrés; RREI = retrait en raison d'un évènement indésirable; SGRQ = questionnaire respiratoire du St-George's Hospital; s. o. = sans objet; UMEC = uméclidinium; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; VI = vilantérol.  
Source : Rapports d'étude clinique pour FULFIL<sup>7</sup>, IMPACT<sup>8</sup> et l'étude 200812<sup>9</sup>.

<sup>a</sup>Analyse menée au moyen d'un modèle de mesures répétées avec des covariables pour le groupe de traitement, le statut tabagique (sélection), la région géographique, la visite, le début de l'étude, et les interactions entre la valeur de départ et la visite, et entre le traitement et la visite.

<sup>b</sup>Population traitée selon le protocole modifié; NFF/UMEC/VI = 478, NFF/VI + UMEC = 478.

<sup>c</sup>Analyse menée au moyen d'un modèle linéaire généralisé supposant une répartition binomiale négative et des covariables du groupe de traitement, des antécédents d'exacerbations (0, 1,  $\geq 2$  modérées/graves), du statut tabagique (sélection), de la région géographique, et du pourcentage du VEMS post-bronchodilatateur prédit (jour 1).

<sup>d</sup>L'analyse du taux d'exacerbation a été menée au moyen d'un modèle linéaire généralisé supposant une répartition binomiale négative et des covariables du groupe de traitement, du genre, des antécédents d'exacerbations ( $\leq 1$ ,  $\geq 2$  modérées/graves), du statut tabagique (sélection), de la région géographique, et du pourcentage du VEMS post-bronchodilatateur prédit (sélection).

<sup>e</sup>Analyse menée au moyen d'un modèle de mesures répétées avec des covariables du SGRQ au début de l'étude, de la strate (nombre de bronchodilatateurs à longue durée d'action utilisés durant la période de rodage : 0/1 ou 2), du nombre de visites, de la région géographique, du traitement, des interactions entre la visite et le traitement et entre la visite et la valeur de départ.

<sup>f</sup>Fréquence  $\geq 1$  %

Sources : rapports d'étude clinique FULFIL<sup>7</sup>, IMPACT<sup>8</sup> et 200812<sup>9</sup>.

