



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### (FUROATE DE FLUTICASONE ET VILANTÉROL)

(Breo Ellipta — GlaxoSmithKline)

Indication : maladie pulmonaire obstructive chronique

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'ajouter l'association de furoate de fluticasone et de vilantérol (FF-V) aux listes de médicaments assurés dans le traitement d'entretien à long terme, à raison d'une fois par jour, de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), dont la bronchite chronique ou l'emphysème, et afin de réduire les poussées de la maladie chez les patients ayant des antécédents, pour autant que les critères cliniques ci-dessous soient satisfaits :

#### Critères cliniques :

- MPOC d'intensité modérée ou grave, tel qu'en témoigne la spirométrie.
- Réponse insuffisante à un bronchodilatateur à longue durée d'action (agoniste bêta-2 à longue durée d'action [ABLA] ou antagoniste muscarinique à longue durée d'action [AMLA]) ou antécédents de poussées plus fréquentes qu'une fois par an durant le traitement par un bronchodilatateur à longue durée d'action.

#### Motifs de la recommandation :

1. Cinq essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) démontrent que l'association FF-V est d'efficacité semblable à celle du tiotropium (TIO) et de l'association de propionate de fluticasone et de salmétérol (PF-S) dans l'augmentation du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) en cas de MPOC modérée ou grave.
2. Au prix indiqué par le fabricant de █████ \$ par jour à raison de 100 µg-25 µg une fois par jour, l'association FF-V est moins coûteuse que l'association PF-S (3,25 \$ à 4,61 \$ par jour à raison de 250 µg-50 µg à 500 µg-50 µg deux fois par jour) et █████ que l'association budésonide-formotérol (2,76 \$ par jour à raison de 400 µg-12 µg deux fois par jour).

#### À souligner :

Le CCEM note que les médicaments associant un ABLA et un corticostéroïde en inhalation figurant sur la liste des médicaments assurés et leurs modalités de couverture varient selon le régime d'assurance médicament adhérent au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM).

### Programme commun d'évaluation des médicaments

### Contexte :

Breo Ellipta (FF-V) associe un corticostéroïde en inhalation (CSI), le furoate de fluticasone, et un ABLA, le vilantérol. Le médicament est indiqué dans le traitement d'entretien à long terme, à une fréquence d'une fois par jour, de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints d'une MPOC, dont la bronchite chronique et l'emphysème, et afin de réduire les poussées de la maladie chez les patients ayant des antécédents. Il se présente sous forme de poudre sèche destinée à l'inhalation orale (100 µg-25 µg); la posologie recommandée est d'une inhalation par jour.

### Synthèse des considérations du PCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique d'ECR portant sur l'association médicamenteuse FF-V, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et le résumé des observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

### Observations de groupes de patients

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- La MPOC est une maladie invalidante qui s'aggrave avec le temps; les personnes qui en sont atteintes éprouvent des difficultés à respirer et à accomplir les activités de la vie quotidienne. L'infection pulmonaire, l'humidité et la pollution atmosphérique peuvent accentuer les symptômes.
- Les traitements offerts actuellement peuvent ralentir le déclin progressif de la capacité pulmonaire, mais ils ne préviennent pas les poussées de la maladie. Ces poussées sont une grande source de préoccupation, car elles peuvent entraîner une détérioration irréversible de la santé et de la fonction pulmonaires, et le patient se retrouve alors de plus en plus dépendant des proches aidants et du système de santé.
- De nouveaux traitements sont nécessaires, des traitements qui favoriseraient le maintien de la fonction pulmonaire et qui préviendraient les poussées de la maladie.

### Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM couvre 10 ECR à double insu et multicentriques :

- Essais comparatifs avec traitement de référence : 4 ECR de 12 semaines comparant FF-V et PF-S (études 6974 [N = 828], 3107 [N = 528], 2352 [N = 511] et 3109 [N = 519]) et 1 ECR de 12 semaines comparant FF-V et TIO (étude 5805 [N = 623]).
- Essais comparatifs avec placebo : 2 ECR de 24 semaines (études 2206 [N = 1 030] et 2207 [N = 1 224]) de devis identique et à groupes parallèles et 1 ECR (étude 946 [N = 84]) de petite taille en chassé-croisé.
- Essais comparatifs avec vilantérol : 2 ECR (études 2871 [N = 1 622] et 2970 [N = 1 633]) comparant FF-V et vilantérol durant une période de traitement de 52 semaines.

Étant donné que le vilantérol seul n'est pas commercialisé au Canada, le Comité n'a retenu dans ses délibérations que les études comparatives avec traitement de référence (soit PF-S et TIO) et les études comparatives avec placebo.

### Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a retenu les critères que voici :

- Le VEMS — le volume expiratoire maximal par seconde, soit le volume d'air expiré pendant la première seconde d'une expiration forcée faisant suite à une inspiration forcée. L'évaluation de la variation du VEMS s'est effectuée comme suit
  - variation du VEMS moyen pondéré en 24 heures (0 h – 24 h) par rapport à la valeur initiale;
  - variation du VEMS moyen pondéré en 4 heures (0 h – 4 h) par rapport à la valeur initiale;
  - variation du VEMS de creux par rapport à la valeur initiale.
- St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) — questionnaire de 50 items évaluant la détresse respiratoire (symptômes), la mobilité, l'activité physique et les répercussions psychosociales de la maladie.
- Chronic Respiratory Questionnaire – Self-Administered Scale (CRQ-SAS) — questionnaire de 20 items répartis dans 4 domaines : la dyspnée, la fatigue, le fonctionnement émotionnel et la maîtrise. Les patients remplissent le questionnaire en indiquant leurs réponses selon une échelle de 7 points; plus la note est haute, moins les symptômes sont graves et meilleure est la qualité de vie.
- Les poussées de la maladie qui s'entendent de l'aggravation aiguë des symptômes nécessitant le recours à un autre traitement que celui à l'étude ou qu'à un médicament de secours (salbutamol). Il peut s'agir d'antibiotiques, de corticostéroïdes systémiques, d'un traitement d'urgence ou de l'hospitalisation. L'intensité de la poussée se qualifie ainsi :
  - grave, elle nécessite l'hospitalisation;
  - modérée, elle nécessite une antibiothérapie ou une corticothérapie systémique;
  - légère, elle est prise en charge par le patient et ne nécessite pas d'antibiothérapie ou de corticothérapie orale.
- Les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effets indésirables.

La variation du VEMS moyen pondéré en 24 heures au jour 84 par rapport à la valeur initiale représente le critère d'évaluation principal dans toutes les études comparatives avec traitement de référence et l'étude comparative avec placebo en chassé-croisé. Dans les études 2206 et 2007, le VEMS (0 à 4 h) et le VEMS de creux sont les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité.

### Efficacité

#### Études comparatives avec traitement de référence

- Il n'y a pas de différence statistiquement significative quant au VEMS (moyenne pondérée en 24 heures) entre FF-V et TIO dans l'étude 5805 et entre FF-V et PF-S dans les études 3107, 2352 et 6974. Entre FF-V et PF-S, il y a une différence statistiquement significative en faveur du premier (250 µg-50 µg) dans l'étude 3109 ( $P < 0,001$ ). La différence moyenne par les moindres carrés (DM-MC) de VEMS (moyenne pondérée en 24 heures) va comme suit :
  - FF-V contre PF-S (500 µg-50 µg) : 0,022 l (IC à 95 % de -0,022 l à 0,063 l) dans l'étude 3107.

---

## Programme commun d'évaluation des médicaments

## Programme commun d'évaluation des médicaments

- FF-V contre PF-S (250 µg-50 µg) : 0,025 I (IC à 95 % de -0,008 à 0,059) dans l'étude 6974; 0,080 I (IC à 95 % de 0,037 I à 0,124 I) dans l'étude 3109; 0,029 I (IC à 95 % de -0,022 I à 0,080 I) dans l'étude 2352.
- FF-V contre TIO : 0,022 I (IC à 95 % de -0,012 I à 0,055 I) dans l'étude 5805.
- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre FF-V et PF-S ou entre FF-V et TIO quant au VEMS de creux. La DM-MC de VEMS de creux va comme suit :
  - FF-V contre PF-S (500 µg-50 µg) : 0,023 I (-0,020 I à 0,066 I) dans l'étude 3107.
  - FF-V contre PF-S (250 µg-50 µg) : 0,030 I (-0,005 I à 0,065 I) dans l'étude 6974.
  - FF-V contre TIO : 0,005 I (-0,029 I à 0,039 I) dans l'étude 5805.
- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre FF-V et PF-S ou entre FF-V et TIO quant à la variation du score total au questionnaire SGRQ par rapport à la valeur initiale. La variation moyenne par les moindres carrés du score total va comme suit :
  - FF-V contre PF-S (500 µg-50 µg) : -1,5 (IC à 95 % de -3,9 à 0,9) dans l'étude 3107.
  - FF-V contre TIO : [REDACTED] dans l'étude 5805.
- Le nombre de poussées est du même ordre dans les groupes FF-V et PF-S des études 3107 et 6974 et dans les groupes FF-V et TIO de l'étude 5805. Ces études ne mentionnent pas d'analyses statistiques de ce paramètre. Selon les rapports d'étude, toutes les poussées ont été maîtrisées, la plupart grâce à la corticothérapie orale.
- Il y a une [REDACTED]

### Études comparatives avec placebo

- Dans les études 2206, 2207 et 946, FF-V se révèle supérieur au placebo sous l'angle de la variation du VEMS par rapport à la valeur initiale.
  - VEMS (moyenne pondérée dans les 4 heures suivant l'administration) : 0,173 I (IC à 95 % de 0,123 I à 0,224 I) dans l'étude 2206 et 0,214 I (IC à 95 % de 0,161 I à 0,266 I) dans l'étude 2207.
  - VEMS de creux : 0,115 I (IC à 95 % de 0,060 I à 0,169 I) dans l'étude 2206; [REDACTED] dans l'étude 2207; 0,177 I (IC à 95 % de 0,097 I à 0,257 I) dans l'étude 946.
  - VEMS (moyenne pondérée en 24 heures) : 0,220 I (IC à 95 % de 0,165 I à 0,275 I) dans l'étude 946.
- Dans les études 2206 et 2207, FF-V se révèle supérieur au placebo du point de vue de la variation du score total au questionnaire CRQ-SAS et du score de dyspnée par rapport aux valeurs initiales:
  - [REDACTED].
  - CRQ-SAS (dyspnée) : 0,30 (IC à 95 % de 0,06 à 0,54) dans l'étude 2206 et 0,24 (IC à 95 % de 0,02 à 0,46) dans l'étude 2207.
- FF-V se révèle supérieur au placebo en ce qui a trait à la variation du score des symptômes par rapport aux valeurs initiales dans les études 2206 et 2207 :
  - [REDACTED]
  - [REDACTED]

---

## Programme commun d'évaluation des médicaments

▪

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

- Les proportions de patients ayant subi un incident indésirable vont comme suit :
  - FF-V contre TIO : 36 % du groupe FF-V et 32 % du groupe TIO de l'étude 5805.
  - FF-V contre placebo : 54 % du groupe FF-V et 48 % du groupe placebo de l'étude 2206; 45 % du groupe FF-V et 47 % du groupe placebo de l'étude 2207.
  - FF-V contre PF-S : 27 % du groupe FF-V et 26 % du groupe PF-S de l'étude 3107; 32 % du groupe FF-V et 33 % du groupe PF-S de l'étude 6974; 20 % du groupe FF-V et 23 % du groupe PF-S de l'étude 2352; 25 % de groupe FF-V et 25 % du groupe PF-S de l'étude 3109.
- Les proportions de patients ayant subi un incident indésirable grave vont comme suit :
  - FF-V contre TIO : 3 % des deux groupes de l'étude 5805.
  - FF-V contre placebo : 5 % des deux groupes de l'étude 2206; 6 % du groupe FF-V et 5 % du groupe placebo de l'étude 2207.
  - FF-V contre PF-S : 2 % du groupe FF-V et 1 % du groupe PF-S de l'étude 3107; 3 % du groupe FF-V et 5 % du groupe PF-S de l'étude 6974; 2 % du groupe FF-V et 1 % du groupe PF-S de l'étude 2352; 1 % du groupe FF-V et 3 % du groupe PF-S de l'étude 3109.
- Les proportions de patients ayant abandonné le traitement pour cause d'effets indésirables vont comme suit :
  - FF-V contre TIO : [REDACTED]
  - FF-V contre placebo : 7 % des deux groupes de l'étude 2206; 8 % du groupe FF-V et 9 % du groupe placebo de l'étude 2207.
  - FF-V contre PF-S : 2 % du groupe FF-V et 1 % du groupe PF-S de l'étude 3107; 3 % du groupe FF-V et 4 % du groupe PF-S de l'étude 6974; 2 % du groupe FF-V et <1 % du groupe PF-S de l'étude 2352; 2 % du groupe FF-V et 3 % du groupe PF-S de l'étude 3109.

### **Cout et rentabilité**

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant, qui s'inscrit dans un horizon temporel de cinq ans, compare FF-V 100 µg-25 µg et PF-S 250 µg-50 µg et PF-S 500 µg-50 µg dans le traitement de la MPOC modérée ou grave chez l'adulte dont le VEMS est  $\leq 70$  % au VEMS escompté après l'usage du bronchodilatateur. L'analyse suppose que les traitements sont de même efficacité et innocuité en se fondant sur des essais cliniques comparatifs directs. Le PCEM a relevé des lacunes dans l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant :

- En théorie, l'analyse aurait dû englober le médicament combinant budésonide et formotérol, l'autre association d'un ABLA et d'un CSI offert sur le marché, de l'aveu même du fabricant.
- La présomption d'équivalence clinique à PF-S repose sur les données d'essais cliniques de 12 semaines; il se pourrait qu'elle ne tienne pas la route tout au long des cinq ans prévus à l'analyse.

Au prix indiqué par le fabricant de [REDACTED] \$ l'inhalateur de 30 bouffées (cout journalier de [REDACTED] \$ à raison de 100 µg-25 µg par jour), FF-V est moins cher que PF-S (250 µg-50 µg à 500 µg-50 µg deux fois par jour; 3,25 \$ à 4,61 \$ par jour). FF-V est [REDACTED] que l'association budésonide-formotérol (400 µg-12 µg deux fois par jour; 2,76 \$ par jour), mais plus cher que les trois

anticholinergiques à longue durée d'action présents sur le marché canadien (1,77 \$ à 2,35 \$ par jour), dont le fabricant n'a pas tenu compte en tant que comparateurs. FF-V est également plus cher que le traitement par le budésonide et le formotérol utilisés séparément (2,41 \$ à 2,57 \$ par jour).

### Autres sujets de discussion :

Le Comité souligne ce qui suit :

- La posologie unique quotidienne du FF-V est avantageuse pour les patients quand on sait que la posologie recommandée des autres associations CSI et ABLA prévoit une administration biquotidienne.
- Ni le furoate de fluticasone ni le vilantérol ne sont d'usage autorisé individuellement au Canada; par conséquent, si l'on se conforme à la démarche thérapeutique habituelle voulant que l'on commence le traitement par un ABLA et que l'on ajoute un CSI s'il y a lieu, le patient devra changer d'ABLA, ce qui n'est pas forcément optimal.
- À l'instar de la monographie de PF-S, la monographie de FF-V note l'augmentation de l'incidence de pneumonie chez les patients atteints d'une MPOC traités par l'association ABLA-CSI. Les ECR couverts par l'examen méthodique du PCEM sont trop brefs et n'ont pas la puissance statistique pour tirer de conclusion ferme à propos du risque comparatif de pneumonie entre FF-V et PF-S.

### Lacunes de la recherche :

Le Comité note l'absence de données probantes sur les aspects que voici :

- Essais cliniques comparant directement FF-V et l'association budésonide-formotérol (Symbicort).
- Essais cliniques comparant directement FF-V et d'autres associations ABLA-CSI du point de vue du taux de poussées et de la morbidité et de la mortalité à long terme.
- Des études au long cours qui établissent le risque comparatif de pneumonie entre FF-V et d'autres associations ABLA-CSI.

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M<sup>me</sup> Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

### Réunion du 16 juillet 2014

#### Absences :

Aucune

#### Conflits d'intérêts :

Aucun



### **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 à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

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.