

BREO^{MC} ELLIPTA^{MC} – Asthme

DÉCEMBRE 2016

Marque de commerce : Breo Ellipta

Dénomination commune : Vilantérol (trifénatate de)/fluticasone (furoate de)

Fabricant : GSK

Forme : Poudre pour inhalation

Teneurs : 25 mcg – 100 mcg et 25 mcg – 200 mcg

Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception (25 mcg – 100 mcg)

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception (25 mcg – 200 mcg)

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Breo^{MC} Ellipta^{MC} (teneur de 25 mcg – 100 mcg) sur les listes des médicaments pour le traitement de l'asthme. De plus, il recommande d'inscrire la teneur de 25 mcg- 200 mcg de Breo^{MC} Ellipta^{MC} sur les listes des médicaments pour cette même indication.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement de l'asthme et d'autres maladies obstructives réversibles des voies respiratoires, chez les personnes dont le contrôle de la maladie est insuffisant malgré l'utilisation d'un corticostéroïde en inhalation.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'association vilantérol/furoate de fluticasone (VI/FF) est composée d'un agoniste β_2 à longue action (BALA) et d'un corticostéroïde inhalé (CSI). Il s'agit d'une association à doses fixes pour inhalation orale indiquée notamment « pour le traitement d'entretien unquotidien de l'asthme chez les patients âgés de 18 ans et plus atteints d'une maladie obstructive réversible des voies respiratoires ». Actuellement, les associations formotérol/budésonide (Symbicort^{MC} Turbuhaler^{MC}), formotérol/furoate de mométasone (Zenhale^{MC}) et salmétérol/propionate de fluticasone (Advair^{MC}, Advair^{MC} Diskus^{MC}) sont inscrites à la section des médicaments d'exception, entre autres, pour le traitement de l'asthme. À noter que le FF (Arnuity^{MC} Ellipta^{MC}) en inhalation orale fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux. Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de Breo^{MC} Ellipta^{MC} pour cette condition.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les essais de Bernstein (2015) et de Woodcock (2013) ainsi qu'une méta-analyse en réseaux (Svedsater 2016) ont été retenus.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'essai de Bernstein est une étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Il compare l'efficacité et l'innocuité de l'association VI/FF à celles du furoate de fluticasone (FF) chez 1 039 personnes atteintes d'asthme modéré ou sévère non contrôlé malgré un traitement avec un CSI pendant au moins 4 semaines. Les sujets sont répartis pour recevoir le FF 100 mcg, l'association VI/FF 25 mcg/100 mcg ou l'association VI/FF 25 mcg/200 mcg, à raison d'une inhalation par jour. Les analyses statistiques ont été effectuées selon une séquence dégressive prédéfinie. Elles étaient d'abord axées sur l'atteinte de la signification statistique entre les comparaisons des traitements actifs pour le paramètre d'évaluation principal, soit la différence du volume expiratoire maximal en une seconde sur une période de 24 heures (VEMS 0-24h) entre l'association VI/FF 25 mcg/100 mcg et le FF 100 mcg. En l'absence d'une différence statistiquement significative pour cette comparaison, l'analyse statistique des paramètres secondaires n'était pas effectuée. L'association VI/FF 25 mcg/200 mcg n'est pas incluse dans l'analyse statistique. Les principaux résultats obtenus à 12 semaines selon une analyse sur la population en intention de traiter sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude Bernstein (2015) à 12 semaines

Paramètre d'évaluation	FF 100 mcg n = 347	VI/FF 25mcg/100mcg n = 346	VI/FF 25mcg/200mcg n = 346	Différence (IC95 %) Valeur p
Variation du VEMS 0-24h ^{a,b}	366 ml	474 ml	499 ml	108 ml (45 à 171) ^c ; p<0,001 24 ml (-37 à 86) ^d
Variation du VEMS minimal ^{e,f}	365 ml	441 ml	457 ml	77 ml (16 à 138) ^c p = 0,014 16 ml (-46 à 77) ^d

FF : furoate de fluticasone, une inhalation par jour, VI/FF : vilantérol/furoate de formotérol une inhalation une fois par jour.

- a Volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) 0-24h : il s'agit d'une moyenne de plusieurs mesures du VEMS effectuées sur une période de 24 heures.
- b Variation par rapport aux valeurs de base de la moyenne pondérée des moindres carrés
- c Différence entre l'association VI/FF et le FF
- d Différence entre l'association VI/FF 25 mcg/100 mcg et l'association VI/FF 25 mcg/200 mcg
- e Volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) minimal, ce paramètre est mesuré en période de creux soit quelques minutes avant l'administration de la dose suivante.
- f Variation par rapport aux valeurs de base de la moyenne des moindres carrés

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté. De plus, le nombre total de patients inclus est satisfaisant, ceux-ci sont bien répartis entre les groupes et leurs caractéristiques sont représentatives de la population visée par l'indication.

Les résultats montrent que l'association VI/FF 25 mcg/100 mcg est statistiquement supérieure au FF pour améliorer le VEMS 0-24h ainsi que le VEMS minimal. La différence observée entre les traitements sur ces paramètres est cependant très modeste. Les effets indésirables les plus souvent signalés avec l'association VI/FF 25mcg/100mcg par rapport au FF sont respectivement les nasopharyngites (6 % et 7 %) et les maux de tête (8 % et 9 %). Ces effets indésirables sont de même ampleur pour l'association VI/FF 25 mcg/200 mcg.

Comparaison avec l'association SA/PF 50 mcg/250 mcg

L'essai de Woodcock est une étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Il compare l'efficacité et l'innocuité de l'association VI/FF à celles de l'association

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

salmétérol/propionate de fluticasone (SA/PF) chez 806 personnes atteintes d'asthme non contrôlé malgré un traitement avec un CSI de puissance modérée. Les sujets sont répartis pour recevoir l'association VI/FF 25 mcg/100 mcg à raison d'une inhalation par jour ou l'association SA/PF 50 mcg/250 mcg à raison d'une inhalation deux fois par jour. Les analyses statistiques ont été effectuées selon une séquence dégressive prédéfinie. Elles étaient d'abord axées sur l'atteinte de la signification statistique entre les comparaisons pour le paramètre d'évaluation principal, soit le volume expiratoire maximal en une seconde sur une période de 24 heures (VEMS 0-24h). En l'absence d'une différence statistiquement significative pour cette comparaison, l'analyse statistique des paramètres secondaires n'était pas effectuée. Les principaux résultats obtenus à 24 semaines selon une analyse sur la population en intention de traiter sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude Woodcock (2013) à 24 semaines

Paramètre d'évaluation	VI/FF n = 403	SA/PF n = 403	Différence (IC95 %) Valeur p
Variation du VEMS 0-24h ^{a,b}	341 ml	377 ml	-37 ml (-88 à 15) p = 0,162
Variation du VEMS minimal ^{c,d}	281 ml	300 ml	-19 ml (-73 à 34)
Score au AQLQ+12 ^{d,e}	0,46 unité	0,37 unité	0,09 unité (-0,03 à 0,21)

VI/FF : vilantérol/furoate de formotérol 25 mcg/200 mcg une inhalation une fois par jour, SA/PF : salmétérol/propionate de fluticasone 50 mcg/250 mcg, une inhalation deux fois par jour

- a Volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) 0-24h : il s'agit d'une moyenne de plusieurs mesures du VEMS effectuées sur une période de 24 heures.
- b Variation par rapport aux valeurs de base de la moyenne pondérée des moindres carrés
- c Volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) minimal, ce paramètre est mesuré en période de creux soit quelques minutes avant l'administration de la dose suivante.
- d Variation par rapport aux valeurs de base de la moyenne des moindres carrés
- e Questionnaire respiratoire pour les personnes âgées de 12 ans et plus (*Asthma Quality of Life Questionnaire+12, AQLQ+12*) qui mesure la qualité de vie liée à la détérioration fonctionnelle de l'asthme dans 4 domaines sur une échelle de 0 à 32 unités. Une augmentation des unités indique une amélioration de la qualité de vie.

La qualité méthodologique de cette étude est jugée acceptable, notamment car la répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté. De plus, le nombre total de patients inclus est satisfaisant, ceux-ci sont bien répartis entre les groupes et leurs caractéristiques sont représentatives de la population visée par l'indication.

Les résultats démontrent que l'association VI/FF n'est pas statistiquement supérieure à l'association SA/PF pour la fonction respiratoire car la valeur p est non significative. Un devis de non-infériorité aurait été préférable pour effectuer cette comparaison. Cependant, les experts considèrent que l'effet de ces deux associations sur la fonction pulmonaire et la qualité de vie est semblable en raison de la similarité des résultats obtenus pour ces deux paramètres. Les effets indésirables les plus souvent signalés sont les mêmes pour le VI/FF et le SA/PF, soit les nasopharyngites (11 % et 11 %) et les maux de tête (8 % et 10 %), respectivement. Selon les experts, ces effets indésirables sont communs à ceux rapportés avec les autres associations BALA/CSI.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Comparaison des associations BALA/CSI

Afin de mieux apprécier l'efficacité de l'association VI/FF comparativement aux associations formotérol/budésonide (FO/BUD) et SA/PF, l'INESSS a évalué les résultats d'une méta-analyse en réseau (Svedater). Elle inclut 31 études à répartition aléatoire, contrôlées avec placebo ou avec un comparateur actif et d'une durée minimale de 8 semaines. Plusieurs paramètres cliniques sont évalués, notamment la fonction pulmonaire et la qualité de vie. Cette méta-analyse comporte quelques limites. Entre autres, les études incluses sont de durées variables et présentent de l'hétérogénéité quant à certaines caractéristiques de base des populations. Malgré la présence de ces limites, les experts considèrent que les conclusions de cette méta-analyse en réseau appuient les conclusions de précédents travaux d'évaluation de l'INESSS. En effet, lors de l'évaluation de l'association furoate de mométasone/fumarate de formotérol (INESSS 2012), l'INESSS a conclu que l'efficacité et l'innocuité de cette association étaient semblables à celles des associations FO/BUD et SA/PF. À partir de ces travaux ainsi que sur la base de leur expertise clinique, les experts sont d'avis qu'à doses équivalentes, l'association VI/FF est d'efficacité et d'innocuité semblables à celles des autres associations BALA/CSI pour le traitement de l'asthme.

Besoin de santé

Plusieurs associations BALA/CSI sont actuellement disponibles sur les listes. Ainsi, l'association VI/FF ne comble pas un besoin de santé pour la majorité des personnes atteintes d'asthme non contrôlé par un CSI seul mais représente tout au plus un choix supplémentaire de traitement dans cette classe de médicaments. De plus, il est possible qu'en raison de limitations physiques ou cognitives, certaines personnes ne puissent pas utiliser de façon optimale les dispositifs déjà inscrits. Pour celles-ci, l'accès à un dispositif différent pourrait s'avérer utile. Cette association est la seule dont l'administration est univariante.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'association VI/FF (Breo^{MC} Ellipta^{MC}) satisfait au critère de la valeur thérapeutique comme traitement à long terme de l'asthme chez les personnes dont la maladie n'est pas contrôlée avec un CSI seul.

Motifs de la position unanime

- L'association VI/FF est plus efficace que le FF pour améliorer la fonction respiratoire.
- L'association VI/FF améliore le contrôle de l'asthme de façon semblable aux autres associations BALA/CSI.
- Cette association est bien tolérée et son profil d'innocuité est semblable à celui rapporté avec les autres associations BALA/CSI.
- L'association VI/FF ne comble pas un besoin de santé mais représente un choix supplémentaire en raison de son dispositif différent. Il s'agit de la seule association dont l'administration est univariante.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti de l'association VI/FF pour la teneur de 25 mcg/100 mcg et de 25 mcg/200 mcg est respectivement de ■■■ \$ et de ■■■ \$; ceci correspond également aux

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

coûts de traitements mensuels. Ils se situent dans l'intervalle de coûts des autres associations BALA/CSI (63 \$ à 129 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée est évaluée. Elle compare l'association VI/FF aux autres associations BALA/CSI inscrites sur les listes pour le traitement des patients adultes souffrant d'asthme non contrôlé. Cette analyse repose sur l'hypothèse d'équivalence d'efficacité et d'innocuité entre le produit évalué et ses comparateurs, sur la base de la méta-analyse en réseau et de l'étude de Woodcock.

Analyse de minimisation des coûts comparant l'association vilantérol/furoate de fluticasone aux autres associations BALA/CSI pour le traitement de l'asthme non contrôlé chez les adultes

Médicament ^a	Fabricant	INESSS	
	Coût de traitement quotidien	Coût de traitement mensuel	Parts de marché ^b
Associations BALA/CSI à dose faible ou modérée de CSI			
Vilantérol/furoate de fluticasone	■ \$	■ \$	s.o.
Salmétérol/propionate de fluticasone	■ \$ et ■ \$	76 \$ ou 91 \$	34 %
Formotérol/budésonide	■ \$ et ■ \$	63 \$ ou 81 \$	63 %
Mométasone/ formotérol dihydraté	■ \$ et ■ \$	78 \$	3 %
Coût moyen pondéré des associations BALA/CSI	■ \$	84 \$	s.o.
Associations BALA/CSI à dose élevée de CSI			
Vilantérol/furoate de fluticasone	■ \$	■ \$	s.o.
Salmétérol/propionate de fluticasone	■ \$	129 \$	90 %
Formotérol/budésonide	■ \$	78 \$	10 %
Coût moyen pondéré des associations BALA/CSI	■ \$	125 \$	s.o.

a Coût établi selon le prix de la *Liste des médicaments* de février 2016 ou selon le prix soumis par le fabricant, excluant celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Notons que les prix figurant sur la *Liste des médicaments* pourraient ne pas refléter d'éventuelles ententes confidentielles entre les fabricants et le MSSS, ce qui modifierait le coût de traitement mensuel estimé.

b Parts de marché de chacune des associations BALA/CSI inscrites aux listes chez une population d'adultes avec un diagnostic d'asthme. Elles sont calculées à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1^{er} avril 2015 au 31 mars 2016.

s.o. Sans objet

Selon l'INESSS, une analyse de minimisation des coûts constitue un devis adéquat, puisqu'il reconnaît que l'efficacité et l'innocuité de l'association VI/FF sont semblables à celles des autres associations BALA/CSI, inscrites sur les listes des médicaments pour le traitement de l'asthme, lorsqu'elles sont utilisées à des doses équipotentes. Il résulte de cette analyse que le coût de traitement mensuel avec l'association VI/FF à la teneur de 100 mcg/25 mcg ou de 200 mcg/25 mcg est inférieur au coût moyen pondéré de ses comparateurs lorsque ceux-ci sont utilisés respectivement aux doses faibles à modérées et aux doses élevées. Notons que le coût moyen pondéré mensuel des associations BALA/CSI selon l'intensité de la dose a été estimé à partir des données de facturation de la RAMQ pour la période allant d'avril 2015 à mars 2016.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'INESSS est en désaccord avec certaines hypothèses émises par le fabricant et a réalisé une analyse basée sur les postulats suivants :

- L'utilisation des BALA/CSI pour le traitement de l'asthme chez les patients âgés de 18 ans ou plus a été estimée à l'aide des données de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} avril 2013 au 31 mars 2016.
- Les parts de marché prévues dans les 3 prochaines années pour l'association VI/FF sont revues à la baisse.

À la suite de ces modifications, l'INESSS prévoit que l'ajout d'une indication de paiement à l'association VI/FF et d'une nouvelle teneur pourrait générer des économies d'environ 633 000 \$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 prochaines années.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à l'association VI/FF (Breo^{MC} Ellipta^{MC}) sur les listes des médicaments pour le traitement de l'asthme chez les personnes dont la maladie n'est pas contrôlée avec un CSI seul. De plus, ils sont d'avis d'inscrire la teneur de 25 mcg - 200 mcg de cette association sur les listes des médicaments pour cette même indication.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- L'association VI/FF améliore le contrôle de l'asthme de façon semblable aux autres associations BALA/CSI.
- Le coût de traitement mensuel avec l'association VI/FF à la teneur de 100 mcg/25 mcg ou de 200 mcg/25mcg est inférieur au coût moyen pondéré de ses comparateurs lorsque ceux-ci sont utilisés respectivement aux doses faibles à modérées et aux doses élevées.
- Des économies d'environ 633 000 \$ seraient attendues au cours des 3 prochaines années.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bernstein DI, Bateman ED, Woodcock A, et coll.** Fluticasone furoate (FF)/vilanterol (100/25 mcg or 200/25 mcg) or FF (100 mcg) in persistent asthma. *J Asthma* 2015;52(10):1073-83.
- **Global Initiative for Asthma (GINA)** Global Strategy For Asthma Management And Prevention. 2015. Disponible au: <http://ginasthma.org/gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Zenhale^{MC} - Asthme. Québec, Qc: INESSS;2012. Disponible à: www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2012/Zenhale_2012_06_CAV.pdf
- **Svedsater H, Stynes G, Wex J, et coll.** Once-daily fluticasone/vilanterol versus twice daily combination therapies in asthma-mixed treatment comparisons of clinical efficacy. *Asthma Research and Practice* 2016. Disponible au: <https://asthmarp.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40733-015-0016-0>.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Woodcock A, Bleecker ER, Lotvall J, et coll.** Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Combination in Adult and Adolescent Patients With Persistent Asthma. Chest 2013;144(4):1222-9.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).