

ADVAIR^{MC} DISKUS^{MC}, BREO^{MC} ELLIPTA^{MC} ET SYMBICORT^{MC} TURBUHALER^{MC} – Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Advair 250 Diskus et Advair 500 Diskus

Dénomination commune : Salmétérol (xinafoate de)/fluticasone (propionate de)

Fabricant : GSK

Forme : Poudre pour inhalation

Teneurs : 50 mcg – 250 mcg et 50 mcg – 500 mcg

Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception

Marque de commerce : Breo Ellipta

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

Fabricant : GSK

Forme : Poudre pour inhalation

Teneur : 25 mcg – 100 mcg

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception

Marque de commerce : Symbicort 200 Turbuhaler

Dénomination commune : Formotérol dihydraté (fumarate de)/budésonide

Fabricant : AZC

Forme : Poudre pour inhalation

Teneur : 6 mcg – 200 mcg

Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception

RECOMMANDATION - Advair^{MC} Diskus^{MC}

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 de modifier l'indication reconnue d'Advair^{MC} Diskus^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Deux modifications sont proposées. La première vise à cibler davantage les personnes pouvant bénéficier de façon optimale de ce traitement. La deuxième modification vise à restreindre son accès. Cette dernière serait effective, à moins que la condition suivante soit respectée dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

<p>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).</p>
--

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable.

Indications reconnues pour le paiement

Dans le cas où la condition serait respectée, l'indication reconnue proposée pour l'association salmétérol (xinafoate de)/fluticasone (propionate de) serait la suivante :

- ◆ pour le traitement d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée ou grave, chez les personnes :
 - ayant présenté au moins deux exacerbations des symptômes de la maladie dans la dernière année, en dépit de l'utilisation régulière en inhalation de deux bronchodilatateurs à longue action en association. Par exacerbation, on entend une aggravation soutenue et répétée des symptômes qui nécessite une intensification du traitement pharmacologique, comme l'ajout de corticostéroïdes oraux, une visite médicale précipitée ou une hospitalisation;
ou
 - ayant présenté au moins une exacerbation des symptômes de la maladie dans la dernière année ayant nécessité une hospitalisation, en dépit de l'utilisation régulière en inhalation de deux bronchodilatateurs à longue action en association;
ou
 - dont la maladie est associée à une composante asthmatique démontrée par des éléments définis par une histoire d'asthme ou d'atopie pendant l'enfance ou une éosinophilie sanguine élevée ou une amélioration du VEMS après bronchodilatateurs d'au moins 12 % et 200 ml.

L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 12 mois.

Lors de la demande subséquente, pour les personnes ayant obtenu le traitement en raison d'exacerbations, l'autorisation pourra être accordée si le médecin considère que les bénéfices escomptés surpassent les risques encourus. Pour les personnes ayant obtenu le traitement en raison d'une composante asthmatique, le médecin devra fournir la preuve d'une amélioration des symptômes de la maladie.

Il est à noter que cette association (agoniste β_2 à longue action et corticostéroïde inhalé) ne doit pas être utilisée en concomitance avec un agoniste β_2 à longue action seul ou avec une association d'un agoniste β_2 à longue action et d'un antimuscarinique à longue action.

Toutefois, l'association salmétérol (xinafoate de)/fluticasone (propionate de) demeure couverte par le régime général d'assurance médicaments pour les personnes assurées ayant utilisé ce médicament au cours des 12 mois précédant le XX 2016.
--

Dans le cas où la condition ne serait pas respectée, l'indication reconnue proposée pour l'association salmétérol (xinafoate de)/fluticasone (propionate de) serait la suivante :

- ◆ pour le traitement d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée ou grave, chez les personnes :

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).

- qui ne tolèrent pas l'association vilantérol (trifénatate de)/fluticasone (furoate de) et l'association formotérol dihydraté (fumarate de)/budésonide;
ou
- chez qui l'utilisation des dispositifs Ellipta^{MC} et Turbuhaler^{MC} est inappropriée en raison de limitations physiques ou cognitives.

L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 12 mois.

Lors de la demande subséquente, pour les personnes ayant obtenu le traitement en raison d'exacerbations, l'autorisation pourra être accordée si le médecin considère que les bénéfices escomptés surpassent les risques encourus. Pour les personnes ayant obtenu le traitement en raison d'une composante asthmatique, le médecin devra fournir la preuve d'une amélioration des symptômes de la maladie.

Il est à noter que cette association (agoniste β_2 à longue action et corticostéroïde inhalé) ne doit pas être utilisée en concomitance avec un agoniste β_2 à longue action seul ou avec une association d'un agoniste β_2 à longue action et d'un antimuscarinique à longue action.

Toutefois, l'association salmétérol (xinafoate de)/fluticasone (propionate de) demeure couverte par le régime général d'assurance médicaments pour les personnes assurées ayant utilisé ce médicament au cours des 12 mois précédant le XX 2016.

RECOMMANDATION - Breo^{MC} Ellipta^{MC}

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'inscrire Breo^{MC} Ellipta^{MC} à la section des médicaments d'exception pour le traitement d'entretien de la MPOC modérée ou grave.

Indication reconnue pour le paiement

L'indication reconnue proposée pour l'association vilantérol (trifénatate de)/fluticasone (furoate de) est la suivante :

- ◆ pour le traitement d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée ou grave, chez les personnes :
 - ayant présenté au moins deux exacerbations des symptômes de la maladie dans la dernière année, en dépit de l'utilisation régulière en inhalation de deux bronchodilatateurs à longue action en association. Par exacerbation, on entend une aggravation soutenue et répétée des symptômes qui nécessite une intensification du traitement pharmacologique, comme l'ajout de corticostéroïdes oraux, une visite médicale précipitée ou une hospitalisation;
ou
 - ayant présenté au moins une exacerbation des symptômes de la maladie dans la dernière année ayant nécessité une hospitalisation, en dépit de l'utilisation régulière en inhalation de deux bronchodilatateurs à longue action en association;
ou

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).

- dont la maladie est associée à une composante asthmatique démontrée par des éléments définis par une histoire d'asthme ou d'atopie pendant l'enfance ou une éosinophilie sanguine élevée ou une amélioration du VEMS après bronchodilatateurs d'au moins 12 % et 200 ml.

L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 12 mois.

Lors de la demande subséquente, pour les personnes ayant obtenu le traitement en raison d'exacerbations, l'autorisation pourra être accordée si le médecin considère que les bénéfices escomptés surpassent les risques encourus. Pour les personnes ayant obtenu le traitement en raison d'une composante asthmatique, le médecin devra fournir la preuve d'une amélioration des symptômes de la maladie.

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 100 mcg de furoate de fluticasone.

Il est à noter que cette association (agoniste β_2 à longue action et corticostéroïde inhalé) ne doit pas être utilisée en concomitance avec un agoniste β_2 à longue action seul ou avec une association d'un agoniste β_2 à longue action et d'un antimuscarinique à longue action.

RECOMMANDATION - Symbicort^{MC} Turbuhaler^{MC}

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 de modifier l'indication reconnue de Symbicort^{MC} Turbuhaler^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).

Indication reconnue pour le paiement

L'indication reconnue proposée pour l'association formotérol dihydraté (fumarate de)/budésonide deviendrait la suivante :

- ◆ pour le traitement d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée ou grave, chez les personnes :
 - ayant présenté au moins deux exacerbations des symptômes de la maladie dans la dernière année, en dépit de l'utilisation régulière en inhalation de deux bronchodilatateurs à longue action en association. Par exacerbation, on entend une aggravation soutenue et répétée des symptômes qui nécessite une intensification du traitement pharmacologique, comme l'ajout de corticostéroïdes oraux, une visite médicale précipitée ou une hospitalisation;

ou
 - ayant présenté au moins une exacerbation des symptômes de la maladie dans la dernière année ayant nécessité une hospitalisation, en dépit de l'utilisation régulière en inhalation de deux bronchodilatateurs à longue action en association;

ou
 - dont la maladie est associée à une composante asthmatique démontrée par des éléments définis par une histoire d'asthme ou d'atopie pendant l'enfance ou une

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).

éosinophilie sanguine élevée ou une amélioration du VEMS après bronchodilatateurs d'au moins 12 % et 200 ml.

L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 12 mois.

Lors de la demande subséquente, pour les personnes ayant obtenu le traitement en raison d'exacerbations, l'autorisation pourra être accordée si le médecin considère que les bénéfices escomptés surpassent les risques encourus. Pour les personnes ayant obtenu le traitement en raison d'une composante asthmatique, le médecin devra fournir la preuve d'une amélioration des symptômes de la maladie.

Il est à noter que cette association (agoniste β_2 à longue action et corticostéroïde inhalé) ne doit pas être utilisée en concomitance avec un agoniste β_2 à longue action seul ou avec une association d'un agoniste β_2 à longue action et d'un antimuscarinique à longue action.

Toutefois, l'association de formotérol dihydraté (fumarate de)/budésonide demeure couverte par le régime général d'assurance médicaments pour les personnes assurées ayant utilisé ce médicament au cours des 12 mois précédant le XX 2016.

Évaluation

Des travaux d'évaluation des médicaments en inhalation orale, utilisés en monothérapie ou en association, indiqués pour le traitement de la MPOC, ont été déployés dans le but d'apprécier la pertinence des interventions pharmaceutiques remboursées par le régime général d'assurance médicaments. En effet, en raison de ressources financières limitées, il est important de garantir à la population un accès raisonnable et équitable aux médicaments. À cette fin, un groupe d'experts a été formé. Il est composé de pneumologues, de médecins de famille, de pharmaciens, d'une inhalothérapeute et d'une infirmière, dont la pratique est axée sur le traitement des patients atteints de cette maladie. Ce chantier sur la pertinence clinique des médicaments en inhalation concerne ceux inscrits sur les listes des médicaments ainsi que ceux en cours d'évaluation.

DESCRIPTION DES MÉDICAMENTS

Les associations formotérol/budésonide (FO/BUD), salmétérol/propionate de fluticasone (SA/FP) et vilantérol/furoate de fluticasone (VI/FF) sont composées d'un agoniste β_2 à longue action (BALA) et d'un corticostéroïde inhalé (CSI). Il s'agit d'associations à doses fixes pour inhalation orale indiquées pour le traitement d'entretien à long terme de la MPOC, y compris l'emphysème et la bronchite chronique, lorsqu'un traitement d'association est jugé approprié. L'association VI/FF est également indiquée « pour diminuer la fréquence des exacerbations de MPOC chez les personnes ayant des antécédents d'exacerbation ». Actuellement, les associations FO/BUD et SA/FP sont inscrites à la section des médicaments d'exception selon certaines conditions et chacun de leurs constituants sont inscrits séparément à la section régulière des listes des médicaments. Notons que le VI et le FF en inhalation orale ne sont pas inscrits sur les listes des médicaments. Il s'agit de la première évaluation de Breo^{MC} Ellipta^{MC} et d'une réévaluation pour Advair^{MC} Diskus^{MC} et Symbicort^{MC} Turbuhaler^{MC}.

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).

BREF HISTORIQUE - Advair^{MC} Diskus^{MC} et Symbicort^{MC} Turbuhaler^{MC}

Octobre 2004	Ajout de l'indication pour le contrôle des symptômes de la MPOC – Médicament d'exception
Juin 2008	Modification d'une indication reconnue pour le traitement de la MPOC – Médicament d'exception
Février 2015	Modification d'une indication reconnue pour le traitement de la MPOC – Médicament d'exception

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La MPOC est une maladie respiratoire chronique et irréversible qui se caractérise par une lente et graduelle détérioration de la fonction respiratoire provoquée par l'obstruction progressive des voies respiratoires, l'hyperinflation pulmonaire et des exacerbations. Les principaux symptômes de la maladie sont l'essoufflement, la toux et la production accrue d'expectorations (GOLD 2015). Quelques maladies pulmonaires sont associées à la MPOC; les plus courantes étant la bronchite chronique et l'emphysème. Le tabagisme est à l'origine d'environ 80 % à 90 % des cas de MPOC. Parmi les autres causes possibles, mentionnons la fumée secondaire, la pollution atmosphérique, l'exposition professionnelle à certains polluants, les antécédents d'infections pulmonaires dans l'enfance et une prédisposition génétique (Postma 2015).

La prévalence de la MPOC dans le monde est estimée entre 4 % et 10 % et l'incidence varie généralement entre 2 cas et 10 cas par 1 000 personnes-année selon la définition de la maladie, la méthode employée pour poser un diagnostic, la population étudiée et l'année de l'étude (Atsou 2011, Dang-Tan 2015, Rycroft 2012). Au Canada, on estime qu'environ le quart des adultes de plus de 39 ans développeront une MPOC au cours de leur vie (Gershon 2011). La prévalence est un peu plus élevée chez les hommes que chez les femmes. De plus, elle augmente avec l'âge et atteint son apogée après 75 ans (Gershon, Rycroft). Actuellement, la MPOC est la quatrième cause la plus importante de décès, derrière les maladies cardiaques, le cancer et les accidents vasculaires cérébraux. D'ici l'an 2025 toutefois, la MPOC devrait constituer la troisième cause de décès au Canada et dans le monde (López-Campos 2015, Rycroft).

Il n'existe pas de traitement permettant de guérir cette maladie. L'arrêt tabagique permet de diminuer sa progression. Le traitement de la MPOC est donc symptomatique et vise principalement la réduction des symptômes et l'amélioration de la qualité de vie. Les bronchodilatateurs à courte action (agoniste β_2 et antimuscarinique) peuvent être utilisés chez les personnes ayant une forme plus légère de la maladie ou à titre de traitement de secours. Selon plusieurs sociétés savantes (recommandations, prises de position, lignes directrices), les bronchodilatateurs à longue action (BALA et antimuscarinique à longue action [AMLA]) sont la pierre angulaire du traitement pharmacologique de la MPOC (Criner 2015, GOLD 2015, Kankaanranta 2015, O'Reilly 2010, Qaseem 2011). Ces médicaments diminuent l'hyperinflation pulmonaire et améliorent le débit expiratoire et la vidange pulmonaire en réduisant le tonus musculaire des fibres lisses des voies respiratoires. Ils devraient être le traitement pharmacologique de prédilection chez les patients atteints d'une MPOC qui présentent des symptômes continus et une obstruction des voies respiratoires modérée ou grave. Le choix entre un BALA ou un AMLA est notamment effectué en fonction de la condition médicale du patient, de sa réponse et de sa tolérabilité au produit. Lorsque l'utilisation de l'une de ces deux

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).

classes de médicaments en monothérapie ne procure pas d'amélioration suffisante, leur prise combinée sous forme d'une association libre ou à doses fixes est une option de traitement. Chez les patients présentant des exacerbations modérées ou graves fréquentes de la maladie malgré un traitement continu avec des bronchodilatateurs, une association à dose fixe BALA/CSI peut être envisagée (Criner, GOLD). Malgré cela, l'essoufflement peut limiter les patients atteints de MPOC dans leurs activités quotidiennes. Afin d'éviter l'inconfort et l'anxiété que l'essoufflement peut générer, ces patients peuvent diminuer progressivement l'intensité de leurs activités, ce qui pourrait les entraîner dans une spirale de déconditionnement cardiovasculaire et musculaire. Pour contrecarrer cette situation, un programme d'exercice et de réadaptation est recommandé afin de réduire les symptômes à l'effort et ainsi améliorer la qualité de vie. Un tel programme est donc indiqué chez tous les patients atteints de MPOC présentant des symptômes limitatifs malgré un traitement médical optimal (GOLD).

Seuil de pertinence clinique des mesures d'évaluation

La MPOC est une maladie irréversible dont la prise en charge a pour objectif une meilleure gestion des symptômes grâce à différents traitements et initiatives ainsi que l'amélioration ou le maintien de la qualité de vie. Les valeurs spirométriques telles que le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) permettent de mesurer la fonction pulmonaire et de confirmer le diagnostic de la MPOC. Cependant, ces valeurs sont d'utilité limitée pour évaluer le degré de dyspnée ainsi que la qualité de vie des patients (GOLD, Qaseem). D'autres paramètres d'évaluation sont utilisés à cette fin tels que l'indice transitionnel de dyspnée (*Transition Dyspnoea Index*, TDI) (Mahler 2005) qui quantifie l'essoufflement ressenti lors des activités quotidiennes et le questionnaire respiratoire du St George's hospital (*St George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) (Jones 2005) qui mesure la qualité de vie liée à la santé en général et à des domaines spécifiques de la MPOC. Notons que ces tests sont reconnus et validés. Afin d'assurer une concordance au sein des travaux actuels, les membres du groupe d'experts se sont prononcés sur les seuils de pertinence clinique. Au regard de l'ensemble des produits évalués, voici les recommandations émises.

Seuil de pertinence clinique des mesures d'évaluation selon Jones (2014)

Paramètre	Seuil de pertinence clinique
Volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) minimal ^a	100 ml
Indice de dyspnée de transition (<i>Transition Dyspnoea Index</i> , TDI) ^b	1 unité
Questionnaire respiratoire du St George's hospital (<i>St George's Respiratory Questionnaire</i> , SGRQ) ^c	4 unités

a Ce paramètre est mesuré en période de creux.

b Cet indice quantifie l'essoufflement ressenti lors des activités quotidiennes sur une échelle de -9 à 9.

c Ce questionnaire mesure la qualité de vie liée à la santé en général et à des domaines spécifiques de la MPOC sur une échelle de 0 à 100 unités. Une diminution des unités indique une amélioration de la qualité de vie.

- Le VEMS minimal, le TDI et le SGRQ constituent les paramètres d'évaluation les plus significatifs et les plus couramment utilisés dans l'évaluation de ces médicaments.
- Bien qu'il ait des limites métrologiques et des doutes quant à sa représentativité ou sa signification clinique, le VEMS minimal constitue le paramètre ayant le plus de poids dans l'évaluation des bronchodilatateurs.
- Une différence de 100 ml au VEMS minimal est attendue entre un médicament actif et le placebo pour être jugée cliniquement significative. Quoique controversée, une différence

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).

moindre d'environ 60 ml est cependant acceptée entre une association et une seule de ses composantes. Ces différences ne peuvent pas être interprétées dans l'absolu, considérant les lacunes méthodologiques des études et les limites métrologiques propres aux instruments, et doivent être appréciées avec prudence.

- Considérant les limites précitées, il appert prudent, prenant toujours en considération le bien-être des patients et l'objet du régime général, de procéder à une évaluation holistique des données soumises. À cet égard, il est important qu'il y ait une concordance entre les résultats obtenus aux différentes mesures; des valeurs extrêmes ou des données discordantes incitent à une grande prudence.

Au regard des produits associant un BALA et un CSI, le résultat suivant sera également pris en considération :

- Une diminution du nombre des exacerbations modérées ou graves, exprimée en différence de pourcentage de l'ordre de 20 % et plus, est jugée acceptable entre l'association et sa composante BALA. Cette valeur, dont la signification clinique demeure à déterminer au niveau individuel, doit être appréciée avec prudence.

Association vilantérol/furoate de fluticasone (Breo^{MC} Ellipta^{MC})

Parmi les publications analysées, celles de Dransfield (2013 et 2014), d'Agusti (2014), de Kerwin (2013) et de Martinez (2013) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Effets sur les exacerbations

La publication de Dransfield (2013) présente les données de deux essais multicentriques de phase III, réalisés en groupes parallèles, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par substance active. Ces études, d'une durée de 52 semaines, ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association VI/FF à celles du VI seul chez 3 255 personnes atteintes d'une MPOC modérée ou grave, c'est-à-dire dont la fonction respiratoire, évaluée à partir de la mesure du VEMS, est inférieure à 70 % de la valeur prédite. Pour être admissibles, les patients devaient présenter des antécédents documentés d'au moins une exacerbation de leur MPOC ayant nécessité le recours à une antibiothérapie, une corticothérapie orale ou une hospitalisation au cours des 12 derniers mois. Les sujets avaient cessé leurs traitements habituels de la MPOC, mais ils pouvaient utiliser des bronchodilatateurs à courte durée d'action à titre de traitement de secours. Après une période de 4 semaines pendant laquelle ils ont reçu l'association SA/FP 50 mcg - 250 mcg deux fois par jour, ils ont été répartis dans l'un des 4 groupes suivants : VI/FF 25 mcg - 200 mcg, VI/FF 25 mcg -100 mcg, VI/FF 25 mcg - 50 mcg ou VI 25 mcg, tous administrés sous forme d'une inhalation par jour. Le paramètre d'évaluation principal était la fréquence annuelle des exacerbations modérées ou graves. L'analyse a été réalisée sur la population en intention de traiter selon une analyse séquentielle prédéfinie. Les principaux résultats correspondant à la posologie reconnue au Canada (25 mcg - 100 mcg) et obtenus à 52 semaines sont les suivants.

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).

Principaux résultats de la publication de Dransfield (2013)

	Étude 1		Étude 2	
	VI/FF ^a 25 - 100 n = 403	VI 25 ^a n = 409	VI/FF ^a 25 - 100 n = 403	VI 25 ^a n = 409
Paramètre d'évaluation principal				
Fréquence annuelle des exacerbations modérées ou graves ^{b,c}	0,7	1,05	0,9	1,14
Rapport (IC95 %) ^d	0,66 (0,54 à 0,81) ^e		0,79 (0,64 à 0,97)	
Paramètre d'évaluation secondaire				
Temps écoulé avant la première exacerbation modérée ou grave RRI (IC95 %) ^f	0,7 (0,6 à 0,9) ^e		0,8 (0,7 à 1,0)	
Fréquence annuelle des exacerbations nécessitant des corticostéroïdes ^c	0,52	0,84	0,66	0,86
Rapport (IC95 %) ^d	0,6 (0,5 à 0,8) ^e		0,8 (0,6 à 1,0)	
VEMS minimal ^g à la semaine 52 ^{c,h}	1,238 l	1,180 l	1,242 l	1,219 l
Différence (IC95 %) ⁱ	0,058 (0,03 à 0,09) ^e		0,024 (-0,01 à 0,06)	

a VI/FF : vilantérol/furoate de fluticasone 25 mcg - 100 mcg; VI : vilantérol 25 mcg

b L'exacerbation modérée est définie comme une aggravation des symptômes pendant plus de deux jours consécutifs nécessitant un traitement avec des corticostéroïdes ou des antibiotiques; l'exacerbation grave est définie comme une aggravation des symptômes nécessitant une hospitalisation.

c Moyenne des moindres carrés

d Rapport entre la moyenne des moindres carrés de l'association VI/FF et celle du VI seul et intervalle de confiance à 95 %

e La significativité ne peut être établie en raison de l'analyse séquentielle prédéfinie.

f Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

g Volume expiratoire maximal en une seconde. Ce paramètre est mesuré en période de creux.

h Ces données proviennent de l'European Medicines Agency, 2013.

i Différence de la moyenne des moindres carrés (VI/FF moins VI) et intervalle de confiance à 95 %

La qualité méthodologique de ces études est jugée acceptable, car le nombre total de patients inclus dans les deux études est élevé, la répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté. L'analyse des caractéristiques initiales des patients de chaque étude montre qu'ils sont bien répartis entre les deux groupes et qu'ils semblent, somme toute, représentatifs de la population visée par l'indication. Toutefois, certaines limites ont été soulevées, notamment la proportion élevée de patients n'ayant pas terminé l'étude (30 %) et l'inclusion de centres situés dans des pays où le système de santé ainsi que les soins prodigués et la prise en charge des patients atteints de cette maladie sont très différents de ceux du Québec.

Les données des deux études incluses dans la publication ont été regroupées dans le cadre d'une analyse prévue au protocole, mais celle-ci, contrairement aux deux études séparées, n'obéissait pas à une hiérarchie statistique. Les résultats de cette analyse démontrent que l'association VI/FF 25 mcg - 100 mcg réduit de 27 % (IC95 % : 16 à 37, $p < 0,001$) la fréquence annuelle des exacerbations modérées ou graves comparativement au VI seul. Bien que la

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).

différence entre les groupes en pourcentage soit statistiquement significative, elle n'est que de 0,30 exacerbation par année en valeur absolue (0,81 pour l'association VI/FF contre 1,11 pour le VI). De l'avis des experts, l'ampleur de cette réduction est cliniquement modeste. Une analyse de sous-groupes prédéfinie montre que l'effet bénéfique de l'association VI/FF ne se répercute que sur les exacerbations modérées. En effet, bien qu'elles ne soient pas fréquentes dans l'étude, aucune différence n'est observée entre les groupes en ce qui concerne les exacerbations graves ($p = 0,695$). L'association VI/FF 25 mcg - 100 mcg réduit également de 24 % ($p < 0,001$) le risque lié au temps écoulé avant la survenue d'une première exacerbation modérée ou grave comparativement au VI seul. Enfin, la différence entre les VEMS minimaux de l'association VI/FF et du VI est de 58 ml et de 24 ml pour les études 1 et 2 respectivement, ce qui n'atteint pas, dans un cas, le seuil cité précédemment.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec l'association VI/FF sont les rhinopharyngites, les infections des voies respiratoires supérieures, les céphalées et les candidoses oropharyngées. Selon les experts, ces effets indésirables sont semblables à ceux rapportés avec les autres associations BALA/CSI. Les effets indésirables d'intérêt particulier liés à l'association VI/FF comparativement au VI seul incluent une augmentation des effets indésirables locaux attribuables aux CSI (15 % contre 12 %) ainsi qu'une augmentation de la fréquence des pneumonies (6 % contre 3 %) et des événements osseux (3 % contre 1 %). Ces effets indésirables, quoique connus avec les CSI, sont préoccupants. De fait, le ratio bénéfices/risques pourrait être plutôt défavorable pour de nombreux patients.

Effet sur la fonction respiratoire

Les études de Kerwin et de Martinez sont des essais multicentriques de phase III menés selon un devis identique, réalisés en groupes parallèles, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés avec un placebo et des comparateurs actifs. Ces études, d'une durée de 24 semaines, ont pour but de comparer l'efficacité sur la fonction respiratoire et l'innocuité de l'association VI/FF à celles de ses composantes et à celles d'un placebo. Elles regroupent 2 254 sujets atteints d'une MPOC modérée ou grave. Des antécédents d'exacerbations n'étaient pas requis pour être admissibles à ces études. Les patients avaient cessé leur bronchodilatateur habituel, mais pouvaient prendre un agoniste β_2 à courte durée d'action en inhalation à titre de traitement de secours. Tous les patients prenant de l'ipratropium avant l'étude pouvaient le continuer à dose stable. Après une période de 14 jours pendant laquelle les sujets ont reçu un placebo, ils ont été répartis pour recevoir les traitements, sous forme d'une inhalation par jour, selon les schémas posologiques suivants :

- l'association VI/FF à une dose de 25 mcg - 100 mcg (Kerwin, Martinez);
- le VI seul à une dose de 25 mcg (Kerwin, Martinez);
- le FF seul à une dose de 100 mcg (Kerwin, Martinez);
- le placebo (Kerwin, Martinez);
- l'association VI/FF à une dose de 25 mcg - 50 mcg (Kerwin);
- l'association VI/FF à une dose de 25 mcg - 200 mcg (Martinez);
- le FF seul à une dose de 200 mcg (Martinez).

Les deux paramètres d'évaluation principaux étaient la moyenne pondérée des VEMS mesurés pendant les quatre heures suivant l'administration de la dose le 168^e jour et la variation du VEMS minimal au 169^e jour de traitement. Les analyses statistiques pour ces paramètres ont été effectuées sur la population en intention de traiter selon une séquence dégressive

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).

prédéfinie. Les principaux résultats correspondant à la posologie reconnue au Canada et obtenus à 24 semaines sont les suivants.

Principaux résultats des essais de Kerwin (2013) et de Martinez (2013)

	Kerwin				Martinez			
	VI/FF ^a n = 206	VI ^a n = 205	FF ^a n = 206	Placebo n = 207	VI/FF ^a n = 204	VI ^a n = 203	FF ^a n = 204	Placebo n = 205
Paramètre d'évaluation principal								
Moyenne pondérée des VEMS ^b (0-4 h) au jour 168 ^{c,d,e}	200 ml	129 ml	80 ml	26 ml	202 ml	173 ml	34 ml	-12 ml
Différence (IC95 %) ^f VI c. placebo VI/FF c. placebo VI/FF c. FF	103 ml (52 à 153); p < 0,001 173 ml (123 à 224); p < 0,001 120 ml (70 à 170); p < 0,001				185 ml (133 à 237); p < 0,001 214 ml (161 à 266) ^g 168 ml (116 à 220) ^g			
Variation du VEMS minimal au jour 169 ^{d,e,h}	151 ml	103 ml	70 ml	37 ml	148 ml	103 ml	48 ml	4 ml
Différence (IC95 %) ^f VI c. placebo VI/FF c. placebo VI/FF c. VI	67 ml (12 à 121); p = 0,017 115 ml (60 à 169); p < 0,001 48 ml (-6 à 102); p = 0,082				100 ml (48 à 151); p < 0,001 144 ml (91 à 197) ^g 45 ml (-8 à 97) ^g			
Paramètre d'évaluation secondaire								
Variation du score de dyspnée au CRQ-SAS au jour 168 ^{d,e,i}	0,53	0,37	0,29	0,23	0,45	0,28	0,10	0,21
Différence (IC95 %) ^f VI c. placebo VI/FF c. placebo VI/FF c. VI	0,14 (-0,10 à 0,38) ^g 0,30 (0,06 à 0,54) ^g 0,16 (-0,08 à 0,40) ^g				0,07 (-0,14 à 0,28) ^g 0,24 (0,02 à 0,46) ^g 0,17 (-0,04 à 0,38) ^g			
Temps médian requis pour une amélioration > 100 ml du VEMS chez 50 % des sujets	17 min	16 min	n.d.	n.d.	16 min	17 min	n.d.	n.d.

a VI/FF : vilantérol/furoate de fluticasone 25 mcg - 100 mcg; VI : vilantérol 25 mcg; FF : furoate de fluticasone 100 mcg

b Volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS)

c Ce paramètre correspond à la moyenne pondérée des aires sous la courbe associées au VEMS mesurées 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h et 4 h après l'administration d'une dose.

d Variation par rapport aux valeurs de base de la moyenne des moindres carrés

e Ces données proviennent de l'European Medicines Agency (Relvar Ellipta) 2013.

f Différence de la moyenne des moindres carrés et intervalle de confiance à 95 %

g La significativité ne peut être établie en raison de l'analyse séquentielle prédéfinie.

h Ce paramètre est mesuré en période de creux.

i La dyspnée est l'un des quatre domaines évalués par le questionnaire *Chronic Respiratory Questionnaire Self-Administered Standard* (CRQ-SAS). Le score de dyspnée est calculé sur la base des réponses à 5 questions et varie de 1 (détérioration maximale) à 7 (pas de détérioration).

c. contre

La qualité méthodologique de ces études est jugée adéquate. Les résultats démontrent que, lorsqu'elle est comparée à un placebo ou au FF seul, l'association VI/FF 25 mcg - 100 mcg procure une amélioration cliniquement significative de la fonction respiratoire. Toutefois, la comparaison entre cette association et le VI ne permet pas de déceler de différence du VEMS minimal (48 ml dans l'étude de Kerwin et 45 ml dans celle de Martinez), ce qui indique que le

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).

FF n'apporterait pas d'effet additionnel sur la fonction pulmonaire. De l'avis des experts consultés, l'efficacité de l'association VI/FF tiendrait aux effets bénéfiques du VI.

Le questionnaire utilisé dans ces études pour évaluer la dyspnée, soit le *Chronic Respiratory Questionnaire Self-Administered Standard* (CRQ-SAS), est reconnu et validé. Une amélioration plus importante au score de la dyspnée par rapport aux valeurs de base est observée dans les deux études chez les sujets recevant l'association VI/FF comparativement à ceux recevant ses composantes en monothérapie ou un placebo. Toutefois, la différence du score entre les groupes n'est pas cliniquement significative, car elle est inférieure au changement minimal cliniquement significatif (< 0,5 unité).

Comparaison avec l'association salmétérol/propionate de fluticasone

L'étude d'Agusti est un essai multicentrique de phase III à répartition aléatoire, à double insu et à double placebo qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association VI/FF à celles de l'association SA/FP. Cette étude, d'une durée de 12 semaines, regroupe 528 personnes atteintes d'une MPOC modérée à très grave. Pour être admissibles, les patients devaient avoir expérimenté au moins une exacerbation modérée ou grave au cours des trois années précédentes. Après une période de 14 jours pendant laquelle les sujets ont reçu un placebo, ils ont été assignés à recevoir l'association VI/FF 25 mcg -100 mcg à raison d'une inhalation par jour ou l'association SA/FP 50 mcg - 500 mcg à raison d'une inhalation 2 fois par jour. L'usage d'un agoniste β_2 à courte durée d'action était permis à titre de traitement de secours ainsi que celui de l'ipratropium, des mucolytiques et des corticostéroïdes pour inhalation nasale si les doses utilisées demeuraient stables au cours de l'essai. Les principaux résultats obtenus à 12 semaines sont les suivants :

- Le VEMS moyen pondéré pour la période de 0 à 24 heures au jour 84, par rapport aux valeurs de base, est augmenté de 130 ml avec l'association VI/FF comparativement à 108 ml avec l'association SA/FP; la différence de la moyenne des moindres carrés entre les deux groupes est de 22 ml ($p = 0,282$).
- La variation moyenne du VEMS minimal au jour 85, par rapport aux valeurs de base, est de 111 ml pour l'association VI/FF comparativement à 88 ml pour l'association SA/FP; la différence de la moyenne des moindres carrés entre les deux groupes est de 23 ml (IC95 % : -20 à 66).
- Le temps médian requis pour une amélioration du VEMS de 100 ml chez 50 % des sujets est de 16 minutes pour l'association VI/FF comparativement à 28 minutes pour l'association SA/FP.
- Le score total obtenu à la semaine 12 au questionnaire respiratoire du St George's hospital spécifique à la MPOC (SGRQ-C), par rapport aux valeurs de base, a diminué de 4,3 points pour l'association VI/FF comparativement à 3,0 points pour l'association SA/FP.

La qualité méthodologique de cette étude est jugée adéquate, quoique de l'avis des experts la courte durée de l'évaluation ne permet pas de tirer de conclusions sur l'innocuité. Les résultats démontrent que l'ampleur de l'effet de l'association VI/FF 25 mcg - 100 mcg administrée une fois par jour sur l'amélioration de la fonction respiratoire n'est pas supérieure à celle de l'association SA/FP 50 mcg - 500 mcg administrée deux fois par jour. Comme attendu, l'association VI/FF agit plus rapidement que celle SA/FP en raison du début d'action plus rapide du VI comparativement au SA. Les résultats obtenus au SGRQ-C indiquent que l'association VI/FF entraîne une amélioration cliniquement significative. Finalement, le profil d'effets indésirables est semblable, du moins à court terme, pour ces associations médicamenteuses.

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).

La publication de Dransfield (2014) regroupe les données de 3 essais multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et à double placebo, dont le devis est identique. Ces études de 12 semaines regroupent 1 858 patients atteints d'une MPOC modérée à très grave; elles ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association VI/FF 25 mcg -100 mcg administrée une fois par jour à celles de l'association SA/FP 50 mcg - 250 mcg administrée deux fois par jour. Des antécédents d'exacerbation n'étaient pas requis pour être admissibles. Les principaux résultats obtenus des données regroupées à 12 semaines sont les suivants :

- Le VEMS moyen pondéré pour la période de 0 à 24 heures au jour 84, par rapport aux valeurs de base, augmente de 162 ml avec l'association VI/FF comparativement à 122 ml avec l'association SA/FP; la différence de la moyenne des moindres carrés entre les deux groupes est de 41 ml ($p < 0,001$).
- La variation moyenne du VEMS minimal au jour 85, par rapport aux valeurs de base, est de 140 ml pour l'association VI/FF comparativement à 101 ml pour l'association SA/FP; la différence de la moyenne des moindres carrés entre les deux groupes est de 39 ml ($p = 0,002$).

La qualité méthodologique de ces études est jugée adéquate quoiqu'elles soient de trop courte durée pour évaluer l'innocuité de chacun de ces traitements. Les résultats issus des données regroupées semblent indiquer que l'association VI/FF 25 mcg -100 mcg procure une amélioration modeste, mais statistiquement significative, de la fonction respiratoire comparativement à l'association SA/FP 50 mcg - 250 mcg chez les personnes atteintes d'une MPOC modérée à très grave. Toutefois, l'effet du traitement n'atteint la signification statistique qu'en raison de la taille accrue de l'échantillon. En effet, deux des trois essais inclus dans la publication ne révèlent pas de différences statistiquement significatives entre les deux associations. Par conséquent, une efficacité incrémentale n'est pas accordée à l'association VI/FF. De plus, ces essais sont peu informatifs sur l'innocuité comparative à long terme de ces associations médicamenteuses.

Associations salmétérol/propionate de fluticasone (Advair^{MC} Diskus^{MC}) et formotérol/budésonide (Symbicort^{MC} Turbuhaler^{MC})

La valeur thérapeutique des associations SA/FP et FO/BUD a été reconnue dans le passé. Dans les présents travaux, l'INESSS a procédé à la réévaluation de ces médicaments. Pour ce faire, plusieurs paramètres d'évaluation, notamment la variation du VEMS minimal et celle de la fréquence des exacerbations, ont été considérés selon les seuils de pertinence clinique discutés précédemment. De plus, l'efficacité globale et l'innocuité de ces deux associations ainsi que celles de l'association VI/FF ont été comparées entre elles. Puisque aucune donnée comparative entre les associations SA/FP, FO/BUD et VI/FF provenant d'une étude contrôlée à répartition aléatoire n'est disponible, hormis celles d'Agusti et de Dransfield (2014) dont la courte durée ne permet pas d'évaluer adéquatement les exacerbations et l'innocuité, la mise en parallèle des résultats des principales études ayant pour objectif principal la variation du VEMS minimal ou la fréquence annuelle des exacerbations modérées ou graves, relatives à chacun de ces produits, a été réalisée par l'INESSS. Les résultats jugés pertinents sont présentés aux tableaux suivants.

<p>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).</p>
--

Contribution du CSI sur l'amélioration de la fonction pulmonaire

Étude ^a , n	Traitement ^b	Différence du VEMS minimal entre les traitements (IC95 %) ^c ; valeur p
Hanania 2003, n = 723	SA/FP 50 - 250 c. SA 50	69 ml ^{d,e} (15 à 123); p = 0,012
Mahler 2002, n = 674	SA/FP 50 - 500 c. SA 50	67 ml ^{d,e} (15 à 118); p = 0,012
Tashkin 2008, n = 1 704	FO/BUD 9 - 160 c. FO 9 FO/BUD 9 - 320 c. FO 9	20 ml ^{e,f} (-20 à 50); p > 0,05 40 ml ^{e,f} (0 à 70); p < 0,05
Kerwin 2013, n = 1 030	VI/FF 25 - 100 c. VI 25	48 ml ^g (-6 à 102); p = 0,082
Martinez 2013, n = 1 224	VI/FF 25 - 100 c. VI 25	45 ml ^g (-8 à 97); p = 0,093

a Ces études de 24 semaines sont des essais multicentriques de phase III, réalisés en groupes parallèles, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés avec un placebo et des comparateurs actifs chez des patients atteints d'une MPOC modérée à grave.

b FO : formotérol 9 mcg; FO/BUD : formotérol/budésonide 9 mcg - 160 mcg/320 mcg; VI : vilantérol furoate 25 mcg; VI/FF : vilantérol/furoate de fluticasone 25 mcg - 100 mcg; SA : salmétérol 50 mcg; SA/FP : salmétérol/propionate de fluticasone 50 mcg - 500 mcg/250 mcg

c Différence entre les traitements du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) de la moyenne des moindres carrés par rapport aux valeurs de base et intervalle de confiance à 95 %. Ce paramètre est mesuré en période de creux.

d Variation du VEMS minimal à la dernière évaluation excluant les visites d'abandon

e Différence entre les traitements estimée après ajustement pour différents facteurs

f Variation du VEMS minimal selon la moyenne des évaluations réalisées pendant la période de traitement

g Variation du VEMS minimal au jour 169

c.contre

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).

Fréquence annuelle des exacerbations modérées ou graves avec les associations BALA/CSI comparativement aux BALA en monothérapie

Étude, n	Traitements ^b	Différence entre les traitements (IC95 %) ^c ; valeur p	Différence en pourcentage
Ferguson 2008 ^a , n = 782	SA/FP 50/250 c. SA 50	0,70 (0,58 à 0,83); p < 0,001 0,73; p < 0,001	30 % ^d 27 % ^e
Anzueto 2009 ^a , n = 797	SA/FP 50/250 c. SA 50	0,70 (0,58 à 0,83); p < 0,001 0,76 ; p = 0,003	30 % ^d 24 % ^e
Kardos 2007 ^f , n = 994	SA/FP 50/500 c. SA 50	0,65 (0,57 à 0,76); p < 0,001	35 %
Szafranski 2003 ^a , n = 812	FO/BUD 9/320 c. FO 9	0,77; p = 0,043	23 %
Sharafkhaneh 2012 ^a , n = 1219	FO/BUD 9/160 c. FO 9 FO/BUD 9/320 c. FO 9	0,74 (0,61 à 0,90); p = 0,002 0,65 (0,54 à 0,80); p < 0,001	26 % 35 %
Dransfield 2013 ^a , n = 3255 (données regroupées)	VI/FF 25/100 c. VI 25	0,73 (0,63 à 0,84); p < 0,001	27 % ^d

a Étude de 52 semaines, multicentrique, de phase III, réalisée en groupes parallèles, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée avec un placebo et des comparateurs actifs chez des patients atteints d'une MPOC modérée ou grave ayant présenté au moins une exacerbation dans l'année précédente.

b FO : formotérol 9 mcg; FO/BUD : formotérol/budésonide 9 mcg - 160 mcg/320 mcg; VI : vilantérol 25 mcg; VI/FF : vilantérol/furoate de fluticasone 25 mcg - 100 mcg; SA : salmétérol 50 mcg; SA/FP : salmétérol/propionate de fluticasone 50 mcg - 500 mcg/250 mcg

c Ratio entre la moyenne des exacerbations annuelles de l'association BALA/CSI et celle du BALA seul et intervalle de confiance à 95 %

d Inclut les exacerbations survenant dans les 4 premières semaines suivant l'arrêt des CSI dans le groupe BALA.

e Exclut les exacerbations survenant dans les 4 premières semaines suivant l'arrêt des CSI dans le groupe BALA.

f Étude de 44 semaines, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée avec un placebo et des comparateurs actifs chez des patients atteints d'une MPOC grave ayant présenté au moins deux exacerbations dans l'année précédente.

c. contre

La qualité méthodologique des études examinées varie, mais elle est jugée à tout le moins acceptable pour l'ensemble de celles-ci. Il s'agit d'essais multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée minimale de 24 semaines (fonction respiratoire) ou de 52 semaines (exacerbations). Les populations étudiées sont principalement composées de personnes atteintes d'une MPOC modérée ou grave. Des antécédents d'exacerbations n'étaient généralement pas nécessaires pour participer aux études évaluant la fonction respiratoire, mais cela était un prérequis pour être admissible à celles portant sur les exacerbations. Cependant, une certaine hétérogénéité clinique est notée entre les essais quant aux caractéristiques de base des patients. De plus, des différences ont été relevées entre les protocoles des études, notamment en ce qui concerne la définition des paramètres d'évaluations et les tests statistiques utilisés, les interventions thérapeutiques associées ainsi que le suivi des patients et la période où les évaluations ont été réalisées. Ces facteurs rendent difficile l'appréciation des données. Néanmoins, malgré les limites inhérentes à ces comparaisons naïves, l'INESSS est d'avis que les résultats des études examinées semblent indiquer que les trois associations BALA/CSI ont une efficacité somme toute similaire au regard de l'amélioration de la fonction respiratoire et de la réduction des exacerbations.

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).

Les résultats montrent que les trois associations BALA/CSI améliorent le VEMS minimal de façon cliniquement significative lorsqu'elles sont comparées à un placebo ou à leur composante CSI respective (résultats non présentés dans le tableau). Toutefois, la très grande majorité de ces études ne sont pas parvenues à démontrer une efficacité incrémentale sur la fonction respiratoire à l'ajout d'un CSI au BALA. L'amélioration du VEMS est principalement due aux effets bénéfiques du BALA et la contribution du CSI est somme toute modeste et la plupart du temps non cliniquement significative (Hanania 2003, Kerwin, Mahler 2002, Martinez, Tashkin 2008). Une méta-analyse en réseau publiée en 2015 corrobore également ces résultats (Stynes 2015).

À la lumière des résultats cités précédemment, la communauté scientifique s'accorde pour dire que l'usage des associations BALA/CSI repose sur la prévention des exacerbations (Criner, GOLD). À cet effet, les résultats indiquent que les associations FO/BUD, SA/FP et VI/FF réduisent de façon similaire la fréquence annuelle des exacerbations modérées ou graves par rapport à leur composante BALA respective (Anzueto 2009, Dransfield, Ferguson 2008, Kardos 2007, Sharafkhaneh 2012, Szafranski 2003). Aucune de ces études n'est toutefois parvenue à démontrer un effet bénéfique avec les associations BALA/CSI sur la réduction des hospitalisations (Nannini 2012, Oba 2014) ni sur la mortalité liée à la MPOC (Dransfield, Yang 2012). En effet, les analyses de sous-groupes montrent que les effets bénéfiques de ces traitements ne se répercutent que sur les exacerbations modérées (Nannini, Oba). Les experts consultés sont d'avis que l'ampleur de ces réductions est modeste. D'autres études seraient toutefois nécessaires pour bien apprécier ces paramètres.

Innocuité comparative

Du point de vue de l'innocuité, une augmentation des pneumonies est observée avec les trois associations BALA/CSI (Anzueto, Dransfield, Ferguson, Sharafkhaneh). Il s'agit d'un effet indésirable connu des CSI. Bien que plusieurs études semblent indiquer que le budésonide aurait un profil d'innocuité plus favorable que le fluticasone, particulièrement au regard des pneumonies (Janson 2013, ODPN 2014, Suissa 2013, Suissa 2015), d'autres ne décèlent aucune différence ou ne sont pas concluantes (Kew 2014, Singh 2010, Tricco 2015). Par conséquent, en absence de données comparatives provenant d'une étude contrôlée à répartition aléatoire, l'INESSS juge qu'il serait hasardeux de tirer une conclusion, notamment en raison d'une certaine hétérogénéité des populations entre les études, des méthodes souvent différentes pour diagnostiquer ou rapporter les pneumonies et de l'inconstance des données. Les CSI sont également associés à un risque accru de fractures et d'événements osseux dans plusieurs études (Loke 2011, Mattishent 2014, Suissa 2013, Yang). D'autres corrélations, quoique plus incertaines, sont aussi associées aux CSI, dont une augmentation du risque de cataractes et de diabète (Gläser 2015, Loke, Mattishent, Suissa, Yang). Les experts consultés estiment que la survenue des principaux effets indésirables est du même ordre avec les trois associations BALA/CSI.

Il est difficile d'apprécier les bénéfices réels attribués aux CSI dans la réduction des exacerbations sans considérer les effets indésirables qu'ils sont susceptibles de provoquer, et dont certains peuvent être graves de conséquences, notamment chez les personnes frêles. Les CSI sont des anti-inflammatoires dont l'efficacité pour le traitement de l'asthme est démontrée. Par contre, la physiopathologie de l'asthme est très différente de celle de la MPOC et les bénéfices apportés par les CSI dans le traitement de cette maladie sont plutôt modestes pour de nombreux patients. Toutefois, leur usage est très répandu. En effet, on estime que plus de

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).

70 % des personnes atteintes d'une MPOC font usage de CSI de façon continue (Barnes 2010, NCGC 2010). Dans la dernière mise à jour des recommandations du programme GOLD, il est recommandé d'ajouter un CSI à un BALA ou à un AMLA seulement chez les personnes atteintes d'une MPOC grave ou très grave, c'est-à-dire dont le VEMS est inférieur à 50 % de la valeur prédite, ou qui ont deux exacerbations ou plus par année. Or, selon les experts consultés, la majorité des personnes faisant usage des CSI à long terme ne font pas partie de ces groupes à haut risque. Par conséquent, l'INESSS est préoccupé par l'usage grandissant et potentiellement inapproprié des CSI pour le traitement de la MPOC modérée ou grave, d'autant plus que pour de nombreux patients, le ratio bénéfices/risques semble plutôt défavorable. Cependant, à l'heure actuelle, on ne dispose pas des connaissances scientifiques suffisantes pour déterminer les meilleurs répondants ni quels seraient les patients chez qui l'on pourrait retirer les CSI de façon sécuritaire. Par contre, l'INESSS est d'avis qu'il serait important de suivre les développements scientifiques qui surviendront dans les prochaines années en ce qui concerne les marqueurs de réponse aux CSI afin de cibler les patients avec le meilleur profil thérapeutique possible.

En conclusion, il convient de retarder le plus possible l'usage des CSI en encourageant l'utilisation d'un BALA et d'un AMLA et de réserver l'usage des associations BALA/CSI aux personnes atteintes d'une MPOC qui en ont réellement besoin selon les données scientifiques actuelles, soit celles présentant une MPOC modérée ou grave, qui ont présenté plusieurs exacerbations des symptômes de la maladie dans l'année précédente ou qui présentent des composantes asthmatiques bien étayées cliniquement.

Besoin de santé

La MPOC est une maladie évolutive dont le traitement d'entretien standard repose sur l'utilisation de bronchodilatateurs, BALA ou AMLA, administrés seuls ou en association. Pour les personnes qui subissent plusieurs exacerbations par année malgré l'usage d'un BALA et d'un AMLA, les associations BALA/CSI sont alors recommandées (GOLD). Actuellement, les associations médicamenteuses FO/BUD et SA/FP sont inscrites aux listes des médicaments. L'association VI/FF est une option supplémentaire qui ne permet pas de combler un besoin de santé, hormis qu'elle s'administre une fois par jour. À cet effet, une administration quotidienne, bien que plus conviviale, n'améliore que de façon modeste l'adhésion au traitement par rapport à une administration biquotidienne (Sanduzzi 2014). Toutefois, puisque l'efficacité et l'innocuité des associations BALA/CSI semblent comparables, le choix de l'une ou l'autre pourrait dépendre en grande partie du dispositif d'inhalation. Ce choix doit être individualisé et se faire en fonction des caractéristiques de la clientèle puisque chaque dispositif possède des avantages et des inconvénients. Dans cette optique, l'INESSS considère qu'il est souhaitable que des associations BALA/CSI avec différents dispositifs d'inhalation soient disponibles. Cette diversité maximise les possibilités d'usage optimal des médicaments.

<p>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).</p>
--

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que les associations formotérol/budésonide, salmétérol/fluticasone et vilantérol/fluticasone satisfont au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement d'entretien de la MPOC modérée ou grave.

Motifs de la position unanime

- Les données d'efficacité proviennent d'études multicentriques à répartition aléatoire et à double insu dont la qualité méthodologique est au moins jugée acceptable.
- Les résultats montrent que les trois associations BALA/CSI procurent une amélioration cliniquement significative et d'ampleur similaire de la fonction respiratoire par rapport au placebo et à leur composante CSI. En effet, l'amélioration de la fonction respiratoire semble principalement reposer sur les effets bénéfiques du BALA et la contribution du CSI est la plupart du temps modeste.
- Les résultats des études montrent que les trois associations BALA/CSI permettent de réduire de façon semblable la survenue des exacerbations modérées par rapport à leur composante BALA.
- Selon les données actuelles, les associations BALA/CSI ne réduisent pas la survenue des exacerbations graves ni des décès liés à la MPOC.
- La mise en parallèle des résultats des études indiquent que les associations FO/BUD, SA/FP et VI/FF ont une efficacité jugée somme toute comparable aussi bien en ce qui a trait à l'amélioration de la fonction respiratoire qu'à la réduction des exacerbations.
- Les effets indésirables liés aux CSI sont préoccupants, mais comparables entre les trois associations BALA/CSI. Le ratio bénéfices/risques doit être évalué méticuleusement avant l'introduction d'une association BALA/CSI.
- L'usage des associations BALA/CSI doit être retardé le plus possible et doit être restreint aux patients en ayant réellement besoin, soit ceux ayant plus d'une exacerbation modérée ou grave par année ou une exacerbation grave ayant mené à leur hospitalisation ou ceux présentant une composante asthmatique bien documentée.
- Les associations FO/BUD et SA/FP sont actuellement inscrites aux listes des médicaments. Par conséquent, hormis qu'elle s'administre une fois par jour, l'association VI/FF ne comble pas de besoin de santé particulier. Toutefois, il est jugé important que le choix d'une association BALA/CSI soit individualisé et que plusieurs types de dispositifs d'inhalation soient disponibles afin de répondre adéquatement à la clientèle atteinte de MPOC nécessitant cette médication.

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

Le coût mensuel du traitement avec l'association FO/BUD est de 81,25 \$. Il est inférieur à celui de l'association SA/FP, qui est de 90,69 \$ ou 128,74 \$ selon la dose de FP utilisée et comparable au coût de traitement mensuel de l'association VI/FF qui est de 82,20 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, sur la base d'une efficacité et d'un profil d'innocuité semblables entre les trois associations BALA/CSI, l'INESSS a réalisé une analyse de minimisation des coûts.

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).

Analyse de minimisation des coûts comparant les associations BALA/CSI utilisées pour le traitement de la MPOC (INESSS)

Association	Posologie	Coût de traitement mensuel
Formotérol/budésonide	Deux inhalations, deux fois par jour	81,25 \$ ^a
Salmétérol/propionate de fluticasone	Une inhalation, deux fois par jour	90,69 \$ ou 128,74 \$ ^a
Vilantérol/furoate de fluticasone	Une inhalation, une fois par jour	82,20 \$

a Coût établi selon le prix de la *Liste des médicaments* de juin 2015

Il ressort de cette analyse que le coût de traitement avec les associations FO/BUD et VI/FF est inférieur à celui de l'association SA/FP, et ce, pour ses deux doses. Dans ces circonstances, les associations FO/BUD et VI/FF satisfont aux critères économique et pharmacoéconomique, tandis que l'association SA/FP ne satisfait pas à ces critères.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

La MPOC est une maladie inflammatoire causée par une exposition chronique aux polluants. Le tabagisme en est la principale cause. La cessation du tabac est la seule intervention reconnue qui ralentit le déclin de la fonction pulmonaire qu'entraîne la MPOC. À cette fin, le recours à un soutien psychologique associé à des aides au sevrage constitue une approche de choix. Plusieurs aides pharmacologiques visant l'arrêt tabagique sont remboursées par le régime public d'assurance médicaments dont la plus populaire est la nicotine sous diverses présentations (INSPQ 2007). Il est également fortement recommandé aux personnes atteintes de se faire vacciner contre la grippe et le pneumocoque afin de diminuer le risque de subir des exacerbations de la maladie. Des programmes de réadaptation pulmonaire qui enseignent au patient à optimiser sa respiration permettent d'améliorer leur qualité de vie. Au fur et à mesure que la maladie progresse, ces différentes mesures sont insuffisantes pour assurer le contrôle de la maladie ainsi que pour en éviter les exacerbations. L'ajout, notamment, de bronchodilatateurs et de CSI peut s'avérer essentiel. Ainsi, la prise en charge de la MPOC relève d'une approche globale qui associe des mesures pharmacologiques ou non (GOLD).

Dispositifs d'inhalation

Toute une gamme de dispositifs est disponible pour l'administration en inhalation des bronchodilatateurs ainsi que des corticostéroïdes, utilisés dans le traitement d'entretien de la MPOC. Ainsi, on retrouve des aérosols doseurs avec ou sans aérochambre, des dispositifs d'inhalation de poudre sèche (Aérolizer^{MC}, Breezhaler^{MC}, Diskus^{MC}, Diskhaler^{MC}, Ellipta^{MC}, Genuair^{MC}, Handihaler^{MC}, Turbuhaler^{MC}) et d'inhalation d'une solution (Respimat^{MC}).

De façon générale, les études répertoriées pour l'évaluation des dispositifs ne sont pas de bonne qualité méthodologique et comportent beaucoup de limites. Parmi celles-ci, mentionnons la variation importante des paramètres d'évaluation d'une étude à l'autre, qui rend difficile la comparaison entre les dispositifs. Les questionnaires utilisés sont la plupart du temps non spécifiques et peu étayés et ne permettent pas de tirer de conclusions. De plus, les populations sélectionnées ne sont pas toujours représentatives de la population atteinte de MPOC notamment des patients avec des problèmes articulaires, cognitifs, de dextérité ou présentant des handicaps. Soulevons également que la majorité des études sont financées par les

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).

compagnies pharmaceutiques et que c'est toujours le dispositif le plus récent, soit celui à l'étude, qui ressort comme étant le meilleur. Par conséquent, les données examinées ne sont pas pertinentes et ne permettent pas de discriminer les différents dispositifs au regard de leur efficacité. Les membres du groupe d'experts sont d'avis toutefois, qu'en pratique clinique, les dispositifs sont en soi équivalents et que seule la façon de les utiliser peut poser problème.

Les experts s'accordent pour dire que le choix du dispositif doit être individualisé et se faire en fonction des caractéristiques de la clientèle visée. Globalement, ils sont d'avis que tous les dispositifs présentent des avantages et des inconvénients. Cependant, peu importe le dispositif, s'il est mal utilisé, le médicament ne produira pas l'effet recherché. À cet égard, certains dispositifs demandent un débit inspiratoire minimal pour une utilisation optimale ainsi qu'une dimension particulière précise pour la déposition pulmonaire du médicament. Les dispositifs se doivent d'être les plus simples possible et nécessiter le moins d'étapes possible.

Ainsi, il faut axer les efforts sur l'enseignement de la bonne technique d'inhalation et s'assurer qu'un retour soit fait sur cette technique par les divers intervenants du milieu de la santé le plus souvent possible. Par contre, avant de procéder au choix et à l'enseignement du dispositif, il est important de faire une analyse rapide du patient en fonction de ses caractéristiques notamment sa capacité de compréhension, son débit inspiratoire minimal et sa dextérité. Enfin, les experts estiment qu'il est souhaitable d'avoir le choix entre plusieurs types d'inhalateurs.

Lorsqu'un clinicien doit opter pour une nouvelle molécule ou en ajouter une supplémentaire à la thérapie existante, le choix de ce nouveau médicament n'est pas nécessairement influencé par le ou les dispositifs déjà utilisés par le patient. Selon les experts, certains patients habitués et ne présentant pas de contraintes physiques ou cognitives peuvent avoir 2 ou 3 types de dispositifs différents sans que cela soit problématique. Par contre, d'autres patients ne sont pas en mesure de s'adapter à plusieurs dispositifs différents et l'utilisation d'un seul et unique type d'inhalateur doit alors être priorisée. C'est pourquoi le choix du type de dispositif doit être adapté à la condition du patient afin d'obtenir la meilleure réponse bronchique et le meilleur effet thérapeutique possible.

En conclusion, les experts sont d'avis que tous les dispositifs d'inhalation sont somme toute équivalents lorsqu'ils sont bien utilisés. Par conséquent, il faut maximiser leur utilisation optimale et pour ce faire, l'enseignement de la bonne technique d'utilisation, par les intervenants, est primordial.

Analyses d'impact budgétaire

Le portrait d'usage des BALA/CSI, selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1^{er} août 2014 au 31 juillet 2015, se dessine comme suit. Environ 47 000 patients ont utilisé l'association FO/BUD à la teneur 6 mcg-200 mcg ou l'association SA/FP aux teneurs 50 mcg-250 mcg et 50 mcg et 500 mcg pour le traitement de la MPOC. Parmi ces patients, plus de 12 500 ont été de nouveaux utilisateurs, ayant reçu leur première dose de l'association BALA/CSI au cours de cette période. Finalement, les parts de marché sont détenues à 44 % par l'association SA/FP et à 56 % par l'association FO/BUD.

À l'occasion des présents travaux, il est recommandé de modifier l'indication de paiement des associations FO/BUD et SA/FP et d'inscrire l'association VI/FF à la section des médicaments

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).

d'exception. Notons que les patients qui prennent actuellement l'association SA/FP pourront continuer à la prendre, puisqu'une clause dérogatoire s'appliquera.

Afin d'évaluer l'impact budgétaire net de ces modifications, l'INESSS a réalisé une analyse qui se base sur les données de facturation de la RAMQ, pour la période d'août 2012 à juillet 2015. Les éléments suivants ont été considérés :

- Les parts de marché de l'association VI/FF atteindraient 25 % à la troisième année. Ceci s'appuie sur le fait que le produit s'administre une seule fois par jour et qu'il possède le même dispositif que celui d'une des associations AMLA/BALA.
- Ses parts de marché proviendraient des deux autres associations BALA/CSI, d'une manière proportionnelle au marché détenu par chacune.
- Parmi les nouveaux utilisateurs de la classe des associations BALA/CSI, il est estimé que dorénavant, seuls 50 % répondraient aux exigences du critère. Pour les autres, ils recevraient plutôt une des associations AMLA/BALA.
- Parmi les nouveaux utilisateurs de l'association SA/FP, il est estimé qu'au maximum 5 % répondraient aux nouvelles exigences du critère et donc continueraient de la recevoir à chaque année. Les 95 % restants seraient transférés vers les autres associations, principalement vers celle VI/FF.

Impact budgétaire net de la modification de l'indication reconnue d'Advair^{MC} Diskus^{MC} et de Symbicort^{MC} Turbuhaler^{MC} ainsi que de l'inscription de Breo^{MC} Ellipta^{MC} à la section des médicaments d'exception de la Liste des médicaments pour le traitement de la MPOC

Scénario INESSS ^a	An 1	An 2	An 3	Total
RAMQ	-3 419 156 \$	-3 977 315 \$	-4 437 953 \$	-11 834 424 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			-9 783 009 \$
	Pour 3 ans, économies les plus élevées			-13 885 839 \$

a Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Sur la base de ces hypothèses, il ressort de l'analyse que des économies de 11,8 M\$ pourraient être encourues sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années. Toutefois, en raison de l'incertitude liée au pourcentage de patients qui seraient admissibles à l'association BALA/CSI, des analyses de sensibilité ont été réalisées. Advenant une diminution ou une augmentation de l'ordre de 25 % au regard de ce paramètre, les économies seraient plutôt de 9,8 M\$ et de 13,9 M\$, respectivement.

La modification de l'indication reconnue pour la classe des BALA/CSI ferait en sorte que les exigences pour satisfaire au nouveau critère de paiement seraient plus contraignantes. Cela aurait pour effet une diminution du nombre d'utilisateurs qui auraient pris une association BALA/CSI dans les années à venir, aux dépens de la classe des BALA/AMLA. L'effet de ce transfert des patients n'est pris en considération que dans l'analyse de ces derniers, qui font également l'objet de recommandations dans les présents travaux. Ainsi, il convient de noter que les économies estimées pour la classe des BALA/CSI sont en réalité surestimées.

En somme, des économies de 11,8 M\$ sont anticipées sur le budget de la RAMQ au cours des trois prochaines années à la suite de l'ensemble de ces changements apportés à la classe des associations BALA/CSI. Finalement, si le prix actuel des deux teneurs de l'association SA/FP diminuait afin d'atteindre celui des deux autres associations, la modification de son indication de

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).

paiement le positionnant à la suite de ces deux derniers pourrait être prévenue; les économies observées au cours des 3 prochaines années seraient plutôt de l'ordre de 14,6 M\$.

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 qu'il est responsable de :

- modifier l'indication reconnue de l'association FO/BUD (Symbicort^{MC} Turbuhaler^{MC}) sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien de la MPOC;
- inscrire l'association VI/FF (Breo^{MC} Ellipta^{MC}) à la section des médicaments d'exception pour le traitement d'entretien de la MPOC modérée ou grave;
- modifier l'indication reconnue de l'association SA/FP (Advair^{MC} Diskus^{MC}) sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien de la MPOC. Deux modifications sont proposées. La première vise à cibler davantage les personnes pouvant bénéficier de façon optimale de ce traitement. La deuxième modification vise à restreindre son accès. Cette dernière serait effective, à moins que la condition suivante soit respectée :

L'association SA/FP doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable. Ainsi, le coût de traitement mensuel avec ce dernier doit être d'au plus 82,20 \$.

De plus, seules des indications reconnues comprenant des mesures strictes d'utilisation s'avèrent un choix raisonnable et responsable, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

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

Motifs de la position unanime

- Les résultats des études examinées permettent de reconnaître les bénéfices cliniques des associations FO/BUD, SA/FP et VI/FF.
- Les résultats semblent indiquer que les trois associations BALA/CSI ont une efficacité somme toute similaire au regard de la fonction respiratoire et de la réduction des exacerbations.
- Les effets indésirables liés aux CSI sont préoccupants, mais comparables entre les trois associations BALA/CSI. Le ratio bénéfices/risques doit être évalué méticuleusement avant l'introduction d'une association BALA/CSI.
- L'usage des associations BALA/CSI doit être retardé le plus possible et doit être restreint aux patients en ayant réellement besoin.
- Le coût de traitement de l'association SA/FP est plus élevé que celui des associations FO/BUD et VI/FF, et ce, malgré une efficacité et un profil d'innocuité jugés semblables.
- La modification de l'indication de paiement des associations BALA/CSI et de celle de l'association SA/FP, permettant son usage après celui de ses deux comparateurs, ainsi que l'inscription de l'association VI/FF à la section des médicaments d'exception engendreraient des économies d'environ 11,8 M\$ sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années.

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).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agusti A, de Teresa L, Debacker W, et coll.** A comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in moderate to very severe COPD. *Eur Respir J* 2014;43(3):763-72.
- **Anzueto A, Ferguson GT, Feldman G, et coll.** Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. *COPD* 2009;6(5):320-9.
- **Atsou K, Chouaid C, Hejblum G.** Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. *BMC Med* 2011;9:7.
- **Barnes PJ.** Inhaled corticosteroids in COPD: a controversy. *Respiration* 2010; 80:89-95.
- **Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et coll.** Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(1):27-34.
- **Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, et coll.** Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest* 2015;147(4):894-942.
- **Dang-Tan T, Ismaila A, Zhang S, et coll.** Clinical, humanistic, and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Canada: a systematic review. *BMC Res Notes* 2015;8:464.
- **Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et coll.** Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD : two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013;1(3):210-23.
- **Dransfield MT, Feldman G, Korenblat P, et coll.** Efficacy and safety of once-daily furoate/vilanterol (100/25 mcg) versus twice-daily fluticasone propionate/salmeterol (250/50 mcg) in COPD patients. *Respir Med* 2014;108(8):1171-9.
- **European Medicines Agency.** CHMP assessment report for fluticasone furoate / vilanterol (Relvar Ellipta). EMEA/H/C/002673/0000. 19 septembre 2013. Disponible à : <http://www.ema.europa.eu>.
- **Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, et coll.** Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 mcg) or salmeterol (50 mcg) on COPD exacerbations. *Respir Med* 2008;102(8):1099-108.
- **Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, et coll.** Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet* 2011;378(9795):991-6.
- **Gläser S, Krüger S, Merkel M, et coll.** Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *Respiration* 2015;89(3):253-64.
- **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).** Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, an update. 2015. Disponible à : www.goldcopd.org/.
- **Hanania NA, Darken P, Horstman D, et coll.** The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 mcg)/salmeterol (50 mcg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003;124(3):834-43.
- **Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ).** Remboursement des aides pharmacologiques à l'arrêt tabagique au Québec Phase II. nov. 2007. 94p. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/707-PCAPFinal.pdf>
- **Janson C, Larsson K, Lisspers KH, et coll.** Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting β 2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ* 2013;346:f3306.
- **Jones PW.** St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD* 2005;2:75-79.
- **Kankaanranta H, Harju T, Kilpeläinen M, et coll.** Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: the finnish guidelines. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;116(4):291-307.
- **Kardos P, Wencker M, Glaab T, et coll.** Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(2):144-9.
- **Kerwin EM, Scott-Wilson C, Sanford L, et coll.** A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25 μ g; 100/25 μ g) on lung function in COPD. *Respir Med* 2013;107(4):560-69.

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).

- **Kew KM, Seniukovich A.** Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD010115.
- **Loke YK, Cavallazzi R, Singh S.** Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systemic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011;66:699-708.
- **López-Campos JL, Tan W, Soriano JB.** Global burden of COPD. *Respiratology* 2015 Oct 23. [Epub ahead of print].
- **Mahler DA, Witek TJ Jr.** The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit. *COPD* 2005;2:99-103.
- **Mahler DA, Wire P, Horstman D, et coll.** Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(8):1084-91.
- **Martinez FJ, Boscia J, Feldman G, et coll.** Fluticasone furoate/vilanterol (10/25; 200/25 µg) improves lung function in COPD: A randomised trial. *Respir Med* 2013;107(4):550-59.
- **Mattishent K, Thavarajah M, Blanco P, et coll.** Meta-Review: Adverse Effects of Inhaled Corticosteroids Relevant to Older Patients. *Drugs* 2014;74(5):539-47.
- **Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P.** Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 9:CD006829.
- **National Clinical Guideline Centre.** Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care, 2010. London; 2010. p 1-637.
- **Oba Y, Lone NA.** Comparative efficacy of inhaled corticosteroid and long-acting beta agonist combinations in preventing COPD exacerbations: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:469-79.
- **Ontario Drug Policy Review Network (ODPRN).** ICS + LABA class review. 2014. Disponible à: <http://odprn.ca/drug-class-review/completed-reviews/respiratory-reviews/>
- **O'Reilly J, Jones MM, Parnham J, et coll.** Management of stable chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2010; 340:c3134.
- **Postma DS, Bush A, van den Berge M.** Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2015;385(9971):899-909.
- **Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et coll.** Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011;155(3):179-91.
- **Rycroft CE, Heyes A, Lanza L, et coll.** Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:457-94.
- **Sanduzzi A, Balbo P, Candoli P, et coll.** COPD: adherence to therapy. *Multidiscip Respir Med* 2014; 9(1): 60.
- **Sharafkhaneh A, Southard JG, Goldman M, et coll.** Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respir Med* 2012; 106(2):257-68.
- **Singh S, Loke YK.** Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review and update. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16(2):118-22.
- **Stynes G, Svedsater H, Wex J, et coll.** Once-daily fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg vs twice-daily combination therapies in COPD - mixed treatment comparisons of clinical efficacy. *Resp Research* 2015;16:25.
- **Suissa S, Coulombe J, Ernst P.** Discontinuation of inhaled corticosteroids in COPD and the risk reduction of pneumonia. *Chest* 2015;148(5):1177-83.
- **Suissa S, Patenaude V, Lapi F, et coll.** Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013;68:1029-36.
- **Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et coll.** Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21(1):74-81.

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).

- **Tashkin DP, Rennard SI, Martin P, et coll.** Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs* 2008;68(14):1975-2000.
- **Tricco AC, Strifler L, Veroniki AA, et coll.** Comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled agents for treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2015 Oct 26;5(10):e009183. [Epub ahead of print].
- **Yang IA, Clarke MS, Sim EH, et coll.** Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD002991.

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).