

## TRELEGY<sup>MC</sup> ELLIPTA<sup>MC</sup> – Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) Avis transmis au ministre en août 2018

**Marque de commerce :** Trelegy Ellipta

**Dénomination commune :** Vilantérol (trifénatate de)/fluticasone (furoate de)/umécldinium (bromure d')

**Fabricant :** GSK

**Forme :** Poudre pour inhalation avec applicateur

**Teneur :** 25 mcg – 100 mcg – 62,5 mcg

### Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – Avec conditions

#### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Trelegy<sup>MC</sup> Ellipta<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), si la condition suivante est respectée. Le cas échéant, une indication reconnue pour le paiement est proposée.

#### Condition

- Atténuation du fardeau économique.

#### Indication reconnue pour le paiement :

- ◆ pour le traitement d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée ou grave, chez des 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 dans la dernière année au moins une exacerbation des symptômes de la maladie 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 et dont les symptômes ne sont pas bien contrôlés par l'association d'un agoniste  $\beta_2$  à longue action et d'un corticostéroïde en inhalation;  
ou
  - qui reçoivent déjà un agoniste  $\beta_2$  à longue action, un antimuscarinique à longue action ainsi qu'un corticostéroïde en inhalation depuis un an ou moins.

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

Lors de la demande subséquente, 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 ne doit pas être utilisée en concomitance avec un agoniste  $\beta_2$  à longue action, un antimuscarinique à longue action ou un corticostéroïde inhalé, utilisé seul ou en association.

- ◆ pour le traitement d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée ou grave, chez des personnes qui reçoivent déjà un agoniste  $\beta_2$  à longue action, un antimuscarinique à longue action ainsi qu'un corticostéroïde en inhalation depuis plus d'un an.

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 ne doit pas être utilisée en concomitance avec un agoniste  $\beta_2$  à longue action, un antimuscarinique à longue action ou un corticostéroïde inhalé, utilisé seul ou en association.

## Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Trelegy<sup>MC</sup> Ellipta<sup>MC</sup> est une association à doses fixes pour inhalation orale de vilantérol (VI), un agoniste  $\beta_2$  à longue action (BALA), de furoate de fluticasone (FF), un corticostéroïde inhalé (CSI), et d'uméclidinium (UMEC), un antimuscarinique à longue action (AMLA). Elle est indiquée « pour le traitement d'entretien unquotidien et prolongé de l'obstruction des voies aériennes chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), y compris la bronchite chronique et/ou l'emphysème, qu'une association CSI-BALA ne permet pas de traiter adéquatement ». Plusieurs associations BALA-CSI ou BALA-AMLA sont inscrites sur les listes à la section des médicaments d'exception. De plus, des BALA, AMLA et CSI sont inscrits sur les listes régulières en monothérapie. Il s'agit de la première évaluation de Trelegy<sup>MC</sup> Ellipta<sup>MC</sup> par l'INESSS.

### 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 2018).

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 par la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Il n'existe pas de traitement permettant de guérir cette maladie. Le traitement de la MPOC est donc symptomatique et vise principalement la réduction des symptômes et l'amélioration de la qualité de vie. Selon plusieurs sociétés savantes (recommandations, prises de position, lignes directrices), les bronchodilatateurs à longue action (BALA et AMLA) sont la pierre angulaire du traitement pharmacologique de la MPOC (Bourbeau 2017, Criner 2015, GOLD, 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. Lorsque l'utilisation de l'une de ces deux classes de médicaments en monothérapie ne procure pas d'amélioration suffisante, leur prise combinée sous forme d'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 par bronchodilatateurs, l'ajout d'un CSI peut être envisagé (Bourbeau, Criner, GOLD). Toutefois, il est recommandé de réévaluer périodiquement la pertinence de cet ajout, en raison, entre autres, des risques d'infections respiratoires ou de perte osseuse. Pour les patients qui présentent une MPOC avec une composante asthmatique, l'usage d'un CSI doit être introduit plus tôt dans le traitement.

#### **Seuil de pertinence clinique des mesures d'évaluation**

Des seuils de pertinence clinique des mesures d'évaluation entre une trithérapie et une bithérapie ne sont pas établis. Toutefois, l'INESSS s'est inspiré de ses travaux antérieurs portant sur l'évaluation d'associations AMLA-BALA et BALA-CSI pour apprécier les résultats présentés dans cet avis, en considérant qu'au fur et à mesure que le traitement s'intensifie, les différences observées sur les paramètres d'évaluation auront tendance à s'amenuiser. De plus, 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. À cet égard, il doit y avoir une concordance entre les résultats obtenus aux différentes mesures; des valeurs extrêmes ou des données discordantes incitent à une grande prudence. Les recommandations suivantes avaient été formulées :

- Pour le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) minimal, une augmentation de 100 ml entre l'effet du médicament à l'étude par rapport à celui du placebo est nécessaire pour conclure à une différence cliniquement significative. Quoique controversée, une différence moindre d'environ 60 ml est cependant acceptée entre une association et une seule de ses composantes.

Ces seuils devraient être interprétés au regard des résultats des autres paramètres d'évaluation, tels que la proportion de répondants. De l'avis des experts, une différence de 20 % entre deux groupes serait cliniquement significative. Quant à l'indice de dyspnée, il serait peu informatif sur l'efficacité d'un traitement.

- Pour le questionnaire respiratoire du St George's Hospital (*St George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ), qui 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 de quatre unités indique une amélioration cliniquement significative de la qualité de vie par rapport aux valeurs de base.

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 par la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- 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 BALA-CSI et sa composante BALA. Cette valeur, dont la signification clinique demeure à déterminer au niveau individuel, doit être également appréciée avec prudence.

### **Analyse des données**

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique, les essais IMPACT (Lipson 2018), FULFIL (Lipson 2017) et Bremner (2018) ainsi qu'une méta-analyse en réseau non publiée ont été considérés.

#### Effets sur les exacerbations

L'essai IMPACT est une étude multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu. D'une durée d'un an, elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association à doses fixes de VI-FF-UMEC à celles de sa composante VI associée au FF ou à l'UMEC. Elle regroupe 10 355 sujets atteints d'une MPOC modérée à très grave. Des antécédents d'exacerbations ainsi qu'une fonction respiratoire diminuée par rapport à la valeur prédite étaient requis pour être admissible à cette étude. Les sujets ont poursuivi leurs traitements habituels de la MPOC jusqu'au moment de l'entrée dans l'étude. Ils ont été répartis pour recevoir les traitements, sous forme d'une inhalation par jour, selon les schémas posologiques suivants :

- l'association VI-FF-UMEC à la dose de 25 mcg – 100 mcg – 62,5 mcg;
- l'association VI-FF à la dose de 25 mcg – 100 mcg;
- l'association VI-UMEC à la dose de 25 mcg – 62,5 mcg.

Le paramètre d'évaluation principal est la fréquence annuelle des exacerbations modérées ou graves. L'exacerbation modérée est définie comme une aggravation des symptômes nécessitant un traitement par corticostéroïdes ou par antibiotiques. L'exacerbation grave est définie comme une aggravation des symptômes nécessitant une hospitalisation. Les analyses statistiques ont été effectuées sur la population en intention de traiter, selon une séquence dégressive prédéfinie. La fréquence annuelle des exacerbations nécessitant une hospitalisation n'a pas été soumise à cette hiérarchie analytique. Les principaux résultats selon l'analyse sur la population en intention de traitement 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 par 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 l'étude IMPACT (Lipson 2018)

Paramètre d'évaluation (résultat à un an)	VI-FF-UMEC	VI-FF	VI-UMEC
<b>Population totale</b>	n = 4 151	n = 4 134	n = 2 070
Fréquence annuelle des exacerbations modérées ou graves <sup>a</sup> Rapport des taux d'incidence (RR) <sup>b</sup> (IC95 %)	0,91	1,07	1,21
VI-FF-UMEC c. VI-FF	0,85 (0,80 à 0,90); p < 0,001		
VI-FF-UMEC c. VI-UMEC	0,75 (0,70 à 0,81); p < 0,001		
Temps écoulé avant la première exacerbation modérée ou grave (RRI) <sup>a,c</sup> (IC95 %)			
VI-FF-UMEC c. VI-FF	0,85 (0,80 à 0,91); p < 0,001		
VI-FF-UMEC c. VI-UMEC	0,84 (0,78 à 0,91); p < 0,001		
Fréquence annuelle des exacerbations nécessitant une hospitalisation (RR) <sup>b</sup> (IC95 %)			
VI-FF-UMEC c. VI-FF	0,87 (0,76 à 1,01); p = 0,06		
VI-FF-UMEC c. VI-UMEC	0,66 (0,56 à 0,78); p < 0,001		
Variation du VEMS <sup>d,e</sup> (ml) (IC95 %)	94	-3	40
Différence (ml) <sup>f</sup> (IC95 %)			
VI-FF-UMEC c. VI-FF	97 (85 à 109); p < 0,001		
VI-FF-UMEC c. VI-UMEC	54 (39 à 69); p < 0,001		
Score total au SGRQ <sup>e,g</sup> (unités) (IC95 %)	-5,5	-3,7	-3,7
Différence (unités) <sup>f</sup> (IC95 %)			
VI-FF-UMEC c. VI-FF	-1,8 (-2,4 à -1,1); p < 0,001		
VI-FF-UMEC c. VI-UMEC	-1,8 (-2,6 à -1,0); p < 0,001		

VI Vilantérol 25 mcg; FF : Fluticasone 100 mcg; UMEC : Uméclidinium 62,5 mcg; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; c. : contre.

a L'exacerbation modérée est définie comme une aggravation des symptômes nécessitant un traitement par corticostéroïdes ou par antibiotiques; l'exacerbation grave est définie comme une aggravation des symptômes nécessitant une hospitalisation.

b Rapport des taux d'incidence (*rate ratio*).

c Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*).

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

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

f Différence de la moyenne des moindres carrés.

g Questionnaire respiratoire du St George's Hospital (*St George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) qui 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.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Le nombre total de patients est élevé, les patients sont bien répartis entre les groupes et le double insu est respecté.
- Les patients sont représentatifs de la population québécoise atteinte de MPOC modérée ou grave et exposée au risque d'exacerbations.
- La durée de l'étude est adéquate.
- Les paramètres d'évaluation sont reconnus et validés.
- Un peu plus de 70 % des participants utilisaient une bithérapie ou une trithérapie en inhalation avant le début de l'étude.
- Plus de la moitié des participants étaient atteints d'une MPOC grave.

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 par 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 patients qui utilisaient un CSI et qui ont été répartis dans le groupe recevant l'association VI-UMEC ont cessé abruptement leur corticostéroïde, ce qui pourrait augmenter sensiblement le nombre d'exacerbations observées dans ce groupe.

Les résultats démontrent que l'association VI-FF-UMEC réduit de 15 % et de 25 % la fréquence annuelle des exacerbations modérées ou graves, comparativement à l'association VI-FF et à l'association VI-UMEC, respectivement. Bien que ces différences en pourcentage soient statistiquement significatives, celle entre la trithérapie et l'association VI-FF n'est que de 0,16 exacerbation par année en valeur absolue. Toutefois, cette différence est de 0,3 exacerbation par année lorsque la trithérapie est comparée à l'association VI-UMEC. De l'avis des experts, l'ampleur de cette réduction est cliniquement significative chez des patients atteints d'un stade avancé de la maladie et pour qui on compare une trithérapie à une bithérapie. L'effet bénéfique de l'association VI-FF-UMEC se répercute également sur la fréquence annuelle des exacerbations nécessitant une hospitalisation lorsqu'elle est comparée à l'association VI-UMEC. Cependant, lorsque la trithérapie est comparée à l'association VI-FF, aucune différence statistiquement significative n'est notée.

La différence de la variation du VEMS entre l'association VI-FF-UMEC et celle du VI-FF est de 97 ml; cette valeur est considérée comme cliniquement significative. Bien que cette différence soit moindre lorsque la trithérapie est comparée à l'association VI-UMEC (54 ml), elle demeure cliniquement significative selon les experts, considérant l'intensification de la thérapie. Quant à la qualité de vie, la modeste différence entre la trithérapie et les deux autres associations sur le SGRQ est difficile à apprécier. En résumé, l'ajout d'un AMLA à une association BALA-CSI améliore significativement la fonction respiratoire. L'ajout d'un CSI à une association BALA-AMLA améliore non seulement la fonction respiratoire, mais diminue la fréquence des exacerbations modérées ou graves. Finalement, l'ensemble des valeurs obtenues sur les différents paramètres évalués sont concordantes et montrent que la trithérapie, par rapport à la bithérapie, présente des avantages chez les patients atteints de MPOC modérée ou grave et qui courent un risque d'exacerbations important.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables les plus souvent rencontrés sont les infections des voies respiratoires hautes, la candidose orale et les pneumonies. Ces dernières ont été constatées chez 7 % des patients sous trithérapie comparativement à 6 % et 4 % des patients qui prenaient les associations VI-FF et VI-UMEC, respectivement. L'incidence des événements osseux a été semblable (2 %) dans les trois groupes. Selon les experts, ces effets indésirables sont semblables à ceux rapportés avec les autres associations BALA-CSI ou BALA-AMLA. Aucun événement indésirable inattendu n'a été mis en évidence.

#### Comparaison avec une association BALA-CSI

L'essai FULFIL est une étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire, à double insu et à double placebo. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association à doses fixes de VI-FF-UMEC à celles à doses fixes de formotérol-budésonide (FOR-BUD). Cette étude, d'une durée de 24 semaines, regroupe 1 810 personnes atteintes d'une MPOC modérée à très grave. Après une période de 14 jours pendant laquelle les sujets ont poursuivi leur traitement, ils ont été répartis pour recevoir les traitements, selon les schémas posologiques suivants :

- l'association VI-FF-UMEC à la dose de 25 mcg – 100 mcg – 62,5 mcg à raison d'une inhalation par jour;

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 par 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'association FOR-BUD à la dose de 12 mcg – 400 mcg à raison d'une inhalation deux fois par jour.

Les deux paramètres d'évaluation principaux étaient la valeur moyenne du VEMS minimal et la valeur moyenne au SGRQ par rapport aux valeurs de base. Les analyses statistiques pour ces paramètres ont été effectuées sur la population en intention de traiter. Les principaux résultats à 24 semaines sont les suivants.

#### Principaux résultats de l'étude FULFIL (Lipson 2017)

Paramètre d'évaluation (résultat à 24 semaines)	VI-FF-UMEC (n = 911)	FOR-BUD (n = 899)	Différence <sup>a</sup> ou RC <sup>b</sup> ou rapport <sup>c</sup> , (IC95 %) et valeur p
<b>PARAMÈTRE PRINCIPAL</b>			
Variation du VEMS minimal <sup>d,e</sup> (ml)	142	-29	171 (148 à 194) <sup>a</sup> ; p < 0,001
VEMS minimal <sup>d,f</sup> ≥ 100 ml	50 %	21 %	4,03 (3,27 à 4,97) <sup>b</sup> ; p < 0,001
Score total au SGRQ <sup>e,g</sup>	-6,6	-4,3	-2,2 (-3,5 à -1,0) <sup>a</sup> ; p < 0,001
Score au SGRQ <sup>f,g</sup> ≥ 4 unités	50 %	41 %	1,41 (1,16 à 1,70) <sup>b</sup> ; p < 0,001
<b>Paramètre secondaire</b>			
Fréquence <sup>h</sup> des exacerbations modérées et graves	0,22	0,34	0,65 (0,49 à 0,86) <sup>c</sup> ; p = 0,002

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; VI: Vilantérol-fluticasone-umécliclinium 25 mcg – 100 mcg – 62,5 mcg; FOR-BUD : Formotérol-budésonide 12 mcg – 400 mcg.

a Différence de la moyenne des moindres carrés.

b Rapport de cote (*odds ratio*).

c Rapport de la fréquence des exacerbations modérées et graves.

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

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

f Proportion de patients.

g Questionnaire respiratoire du St George's Hospital (*St George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) qui 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.

h Fréquence moyenne annualisée.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Le nombre total de patients est suffisant, la répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté grâce à l'utilisation d'un double placebo.
- Le choix du comparateur est approprié, car l'usage de l'association FOR-BUD est répandu au Québec.
- La comparaison de l'effet corticoïde entre les deux traitements est quelque peu inégale, car la dose de CSI de l'association FOR-BUD est un peu plus importante que celle de la trithérapie. Toutefois, cette différence pourrait défavoriser le médicament à l'étude.
- Environ 70 % des patients étaient traités par bithérapie ou trithérapie.
- Les patients sont représentatifs de la population québécoise atteinte de MPOC modérée à très grave, symptomatique et courant un risque d'exacerbation.

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 par 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 patients qui utilisaient une association BALA-AML A et qui ont été répartis dans le groupe recevant l'association BALA-CSI ont cessé abruptement leur deuxième bronchodilatateur, ce qui a pu diminuer leur résultat au VEMS.

Les résultats démontrent que l'association VI-FF-UMEC, comparativement à l'association FOR-BUD, est cliniquement plus efficace pour améliorer la fonction respiratoire. Ce résultat est apprécié au regard des autres paramètres, tels que la proportion de patients chez qui le VEMS s'est accru de 100 ml. Un écart de près de 30 % des personnes ayant présenté cette différence est en faveur de l'association VI-FF-UMEC, ce qui est jugé cliniquement significatif. Considérant qu'il est plus difficile d'obtenir une différence significative au fur et à mesure que l'on progresse dans l'algorithme de traitement, l'ampleur de ces résultats confirme la supériorité de l'association VI-FF-UMEC sur l'association FOR-BUD quant à la fonction respiratoire.

La différence au score total obtenu au SGRQ entre l'association VI-FF-UMEC et l'association FOR-BUD est modeste et difficile à transposer dans un contexte clinique. Finalement, la diminution du nombre des exacerbations modérées et graves ne peut être interprétée puisque ce type d'exacerbations a été trop peu observé pendant l'étude. En résumé, les différences entre ces deux groupes quant à la fréquence des exacerbations ou à la qualité de vie ne sont pas cliniquement significatives. Les différences observées pour l'ensemble des paramètres évalués se sont maintenues pendant la période de prolongation à 52 semaines, réalisée chez une partie de la population (n = 430).

Le pourcentage des effets indésirables dans le groupe recevant l'association VI-FF-UMEC est de 39 % et de 38 % dans le groupe recevant l'association FOR-BUD. L'effet le plus fréquemment rapporté est la nasopharyngite, soit 7 % pour l'association VI-FF-UMEC et 5 % pour celle du FOR-BUD. Le profil d'effets indésirables de ces associations médicamenteuses correspond au profil reconnu de chacune de leurs composantes.

#### Comparaison de l'association VI-FF en concomitance avec l'UMEC

L'essai de Bremner est une étude multicentrique de non-infériorité, à répartition aléatoire et à double insu. Cette étude, d'une durée de 24 semaines, a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association à doses fixes VI-FF-UMEC à celles de ses composantes, soit l'association à doses fixes de VI-FF en concomitance avec l'UMEC. Elle regroupe 1 055 sujets atteints d'une MPOC modérée ou grave. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence du VEMS entre les groupes est supérieure à -50 ml. Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique. Les résultats démontrent que la fonction respiratoire de la trithérapie à doses fixes est non inférieure à celle de l'association de VI-FF et de l'UMEC. En effet, la borne inférieure de l'IC95 % répond au seuil préétabli pour une différence entre les groupes de 18 ml (IC95 % : -13 ml à 50 ml). Une proportion semblable de patients ont présenté une exacerbation modérée ou grave. En ce qui concerne l'innocuité, la nature ainsi que l'incidence des effets indésirables étaient semblables entre les deux groupes.

#### Comparaison des associations BALA-CSI en concomitance avec des AMLA

Une méta-analyse en réseau non publiée a pour objectif de comparer l'efficacité de l'association à doses fixes de VI-FF-UMEC 25 mcg – 100 mcg – 62,5 mcg à celle de plusieurs associations à doses fixes de BALA-CSI administrées en concomitance avec un AMLA pour le traitement de la MPOC. La revue

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 par la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--



systematique de la littérature qui a été réalisée a permis de répertorier 14 études publiées avec répartition aléatoire, d'une durée minimale de 12 semaines. La méthode d'analyse est fondée sur une approche fréquentiste avec un modèle à effet aléatoire.

Les patients étaient des adultes atteints de MPOC modérée à très grave. Les principaux paramètres d'efficacité sont la variation du VEMS, la fréquence des exacerbations modérées ou graves et le changement du score SGRQ. Plusieurs analyses de sensibilité ont été effectuées afin d'apprécier l'effet de l'hétérogénéité des données sur les résultats. Les aspects pris en considération dans les analyses de sensibilité sont, entre autres, la période de prolongation de l'étude FULFIL, à laquelle un nombre restreint de patients a participé, les différences liées à l'utilisation d'inhalateurs individuels ou en combinaison et la variabilité des écart-types.

Les autres éléments clés relevés durant cette analyse sont les suivants :

- La méthode et le type d'analyse sont adéquats.
- La stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes.
- Les principales caractéristiques des études incluses sont présentées.
- Les paramètres d'efficacité sont pertinents.

Les résultats montrent que l'association VI-FF-UMEC améliore le VEMS, réduit la fréquence annuelle des exacerbations modérées ou graves et améliore la qualité de vie de la même façon que d'autres associations BALA-CSI administrées en concomitance avec un AMLA, pour le traitement de la MPOC modérée à très grave. Bien que cette méta-analyse soit empreinte d'un certain niveau d'incertitude, l'INESSS est d'avis que ses conclusions sont relativement fiables, considérant qu'elles sont corroborées par les résultats d'autres études et par l'avis des experts.

### **Besoin de santé**

Différents inhalateurs sont inscrits sur les listes des médicaments, en monothérapie ou en bithérapie à doses fixes, et peuvent être associés pour former une trithérapie. Par conséquent, l'association à doses fixes VI-FF-UMEC ne comble pas un besoin de santé, mais facilite la prise d'une trithérapie (BALA-CSI-AMLA) en raison de son administration unique quotidienne, et ce, à l'aide d'un seul inhalateur.

#### **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-UMEC satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la MPOC.

#### **Motifs de la position unanime**

- Chez les patients atteints d'une MPOC modérée à très grave et risquant des exacerbations, l'association VI-FF-UMEC diminue significativement la fréquence annuelle des exacerbations modérées ou graves, comparativement à l'association VI-UMEC.
- L'association à doses fixes VI-FF-UMEC améliore significativement le VEMS des patients atteints d'une MPOC modérée à très grave, comparativement aux associations à doses fixes d'un BALA-CSI et, dans une moindre mesure, à celles d'un BALA-AMLA.
- L'effet sur la qualité de vie de la trithérapie par rapport aux bithérapies est modeste. Il est difficile d'en apprécier la signification clinique.

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 par 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 effets indésirables les plus fréquemment mentionnés sont les infections des voies respiratoires hautes, la candidose orale et les pneumonies. Ces effets sont semblables à ceux rapportés avec les associations BALA-CSI ou BALA-AMLA.
- Il est jugé que l'association à doses fixes de VI-FF-UMEC améliore le VEMS, réduit la fréquence annuelle des exacerbations modérées ou graves et améliore la qualité de vie de façon semblable à d'autres associations formées d'un BALA-CSI et d'un AMLA utilisés en concomitance.
- Les lignes directrices recommandent l'ajout d'un CSI pour les patients courant le risque d'exacerbations modérées ou graves malgré la prise soutenue de deux bronchodilatateurs à longue action (BALA et AMLA).
- L'association VI-FF-UMEC facilite la prise d'une trithérapie en raison de son administration unquotidienne à l'aide d'un seul inhalateur. Cependant, elle ne comble pas un besoin de santé, mais représente une option supplémentaire.

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

Le prix de vente garanti d'un inhalateur contenant 30 doses de l'association VI-FF-UMEC est de [REDACTED] \$. Son coût mensuel de traitement ([REDACTED] \$) est inférieur à celui de l'association VI-FF utilisée concomitamment avec l'UMEC (150 \$), mais supérieur à celui de l'association VI-UMEC utilisée concomitamment avec le FF (116 \$). Enfin, par rapport au coût mensuel de l'ensemble des trithérapies BALA-AMLA-CSI en deux inhalateurs, il se situe dans l'intervalle des coûts (101 \$ à 200 \$). Tous ces coûts sont calculés en tenant compte des services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis deux analyses non publiées, soit une analyse de minimisation des coûts ainsi qu'une analyse coût-utilité. Cette dernière n'a toutefois pas été retenue pour évaluer l'efficacité de l'association à doses fixes VI-FF-UMEC puisque la comparaison est réalisée par rapport aux traitements de bithérapie; or, la trithérapie fait déjà partie intégrante de la pratique clinique au Québec. Par conséquent, l'analyse de minimisation des coûts par rapport aux trithérapies est jugée suffisante et appropriée. Elle a pour objectif de comparer le coût de traitement de VI-FF-UMEC à celui des associations BALA-CSI utilisées concomitamment avec un AMLA. Cette analyse repose sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre toutes ces trithérapies, appuyée par la méta-analyse en réseau soumise. Elle considère le coût d'acquisition des médicaments ainsi que le coût des services professionnels des pharmaciens.

Le fabricant estime que l'association VI-FF-UMEC aurait un coût de traitement annuel ([REDACTED] \$) [REDACTED] à celui du coût moyen pondéré des trithérapies composées d'un BALA-CSI et d'un AMLA ([REDACTED] \$).

L'INESSS est d'avis que l'hypothèse d'efficacité comparable entre toutes les trithérapies composées d'un BALA-CSI et d'un AMLA semble raisonnable. De plus, le profil d'effets indésirables des trithérapies, qu'elles soient données avec un ou de multiples inhalateurs, est jugé semblable. Dans ces circonstances, l'analyse de minimisation des coûts est un devis adéquat. L'INESSS a donc réalisé sa propre analyse de minimisation des coûts, dans laquelle deux scénarios ont été considérés. Le premier scénario compare l'association VI-FF-UMEC à ses composantes prises à l'aide de deux inhalateurs. Puisque deux combinaisons différentes sont possibles, leurs parts de marché relatives ont été calculées à partir des statistiques de facturation de la RAMQ, afin de déterminer un coût moyen pondéré. Le deuxième

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 par la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

scénario compare l'association VI-FF-UMEC à l'ensemble des combinaisons possibles formant une trithérapie.

**Principaux résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant l'association à doses fixes Trelegy<sup>MC</sup> Ellipta<sup>MC</sup> (BALA-CSI-AMLA) aux trithérapies BALA, CSI et AMLA administrées à l'aide de deux inhalateurs pour le traitement de la MPOC modérée ou grave (INESSS)**

Médicament	Coût mensuel <sup>a</sup>	Parts de marché <sup>b</sup>
Trelegy <sup>MC</sup> Ellipta <sup>MC</sup> (BALA-CSI-AMLA)	█ \$	s.o.
<b>SCÉNARIO 1 (COMPOSANTES SÉPARÉES DONNÉES EN DEUX INHALATEURS)</b>		
Coût moyen pondéré	148 \$	s.o.
Breo <sup>MC</sup> Ellipta <sup>MC</sup> (BALA-CSI) + Incruse <sup>MC</sup> Ellipta <sup>MC</sup> (AMLA)	150 \$	94 %
Anoro <sup>MC</sup> Ellipta <sup>MC</sup> (AMLA-BALA) + Arnuity <sup>MC</sup> Ellipta <sup>MC</sup> (CSI)	116 \$	6 %
<b>SCÉNARIO 2 (ENSEMBLE DES TRITHÉRAPIES EN DEUX INHALATEURS)<sup>c</sup></b>		
Coût moyen pondéré	168 \$	s.o.
Advair <sup>MC</sup> (BALA-CSI) + AMLA	187 \$	45 %
Symbicort <sup>MC</sup> Turbuhaler <sup>MC</sup> (BALA-CSI) + AMLA	150 \$	36 %
Breo <sup>MC</sup> Ellipta <sup>MC</sup> (BALA-CSI) + AMLA	152 \$	7 %
Anoro <sup>MC</sup> Ellipta <sup>MC</sup> (BALA-AMLA) + CSI	146 \$	2 %
Ultibro <sup>MC</sup> Breezhaler <sup>MC</sup> (BALA-AMLA) + CSI	163 \$	8 %
Inspiroto <sup>MC</sup> Respimat <sup>MC</sup> (BALA-AMLA) + CSI	144 \$	3 %

AMLA : Antimuscarinique à longue action; BALA : Bêta-agoniste à longue action; CSI : Corticostéroïde inhalé; MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique; s.o. : Sans objet.

- a Il tient compte du coût d'acquisition des médicaments ainsi que du coût moyen des services professionnels du pharmacien, de 8,96 \$ par ordonnance.
- b Parts obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1<sup>er</sup> mars 2017 au 28 février 2018, selon le nombre de bénéficiaires.
- c Le coût moyen pondéré des AMLA se situe à 61 \$, alors que celui des CSI se situe à 74 \$ par mois.

En tenant compte des deux scénarios analysés, le coût de l'association VI-FF-UMEC est inférieur au coût moyen pondéré de ses comparateurs. L'INESSS juge donc qu'il s'agit d'une option efficiente.

**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)**

**Préoccupations concernant l'usage des corticostéroïdes dans le traitement de la MPOC**

Les CSI sont des anti-inflammatoires dont l'efficacité dans 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 seraient plutôt modestes. La pertinence de leur usage devrait faire l'objet d'une réévaluation régulière chez les patients atteints de MPOC sans composante asthmatique. De plus, selon la prise de position de quatre associations médicales (American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society et European Respiratory Society), l'utilisation des associations BALA-CSI ne reçoit qu'une cote 2B (faiblement recommandé) malgré une preuve de qualité moyenne (Qaseem 2011). Notons que leurs recommandations sont basées

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 par la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

sur une évaluation qui prend en compte la valeur scientifique de l'étude (GRADE) ainsi que les bienfaits et les coûts.

Par ailleurs, les effets indésirables qu'ils sont susceptibles de provoquer peuvent être graves de conséquences. En effet, il a été mis au jour dans plusieurs études que les CSI en inhalation à fortes doses sont notamment associés à un risque accru de pneumonies, de diabète, d'ostéoporose et de fractures ainsi que de cataractes (Loke 2011, Mattishent 2014, Suissa 2013, Yang 2012). Par conséquent, les experts consultés sont préoccupés par l'usage potentiellement inapproprié des CSI dans le traitement de la MPOC modérée ou grave. Ils conviennent qu'il faut retarder le plus possible l'usage des CSI.

### Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant, visant le remboursement de l'association VI-FF-UMEC pour le traitement des patients atteints de MPOC modérée à grave. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

#### Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Nombre de patients admissibles pour VI-FF-UMEC (3 ans)	■, ■, ■	s.o.
Nombre d'ordonnances standardisées admissibles pour VI-FF-UMEC (3 ans) <sup>a</sup>	s.o.	683 547, 736 397, 792 586
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENT COMPARATEUR</b>		
Parts de marché totales prises par VI-FF-UMEC	■ %, ■ %, ■ %	12 %, 23 %, 30 %
Proportion du marché occupée par des trithérapies	■ %	63 % <sup>b</sup>
Prises de parts aux trithérapies	■ %, ■ %, ■ %	16,5 %, 31,5 %, 40 %
Provenance des parts de marché prises aux trithérapies	BALA-CSI + AMLA	BALA-CSI + AMLA BALA-AMLA + CSI
Prises de parts aux bithérapies	s.o.	5 %, 8 %, 10 %
Provenances des parts de marché prises aux bithérapies	s.o.	BALA-AMLA BALA-CSI BALA+AMLA
Projections des parts de marché	Stables dans le temps	Décroissance des BALA-CSI Croissance des BALA-AMLA

AMLA : Antimuscarinique à longue action; BALA : Bêta-agoniste à longue action; CSI : Corticostéroïde inhalé; FF : Furoate de fluticasone; s.o. : Sans objet; UMEC : Uméclidinium; VI : Vilantérol.

a Extrapolation du volume d'ordonnances standardisées de bithérapies et de trithérapies à partir des statistiques de facturation de la RAMQ des trois dernières années.

b Obtenue à l'aide des statistiques de facturation de la RAMQ, pour la période allant du 1<sup>er</sup> mars 2017 au 28 février 2018.

Selon le fabricant, une diminution des coûts de ■ \$ est estimée sur le budget de la RAMQ au cours des 3 prochaines années suivant l'inscription de l'association VI-FF-UMEC, pour le traitement de ■ patients.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de l'analyse du fabricant est adéquate. En ce qui concerne ses propres analyses, il retient plutôt une approche basée sur les données de facturation

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 par la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

de la RAMQ, en extrapolant le nombre d'ordonnances standardisées à 30 jours. De plus, il est d'avis que le transfert des parts de marché pour le traitement de la MPOC proviendrait également des combinaisons BALA-AMLA et CSI. Finalement, l'INESSS considère qu'avec l'inscription de l'association à doses fixes VI-FF-UMEC, il y aurait une augmentation du transfert des patients sous bithérapie vers la trithérapie.

**Impacts budgétaires de l'inscription de Trelegy<sup>MC</sup> Ellipta<sup>MC</sup> à la Liste des médicaments pour le traitement de la MPOC modérée ou grave**

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
RAMQ <sup>a</sup>	11 246 524 \$	22 841 078 \$	31 318 636 \$	65 406 238 \$
Ordonnances standardisées	■	■	■	■
<b>IMPACT NET<sup>b</sup></b>				
RAMQ	-1 479 426 \$	-2 988 703 \$	-3 800 248 \$	-8 268 377 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			-7 689 508 \$
	Pour 3 ans, économies les plus élevées			-10 500 923 \$

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

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

c Les estimations tiennent compte de prises de parts de marché aux bithérapies plus élevées (6 %, 10 %, 12 %).

d Les estimations tiennent compte de prises parts de marché aux trithérapies plus élevées (20 %, 38 %, 48 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts moindres de 8,3 M\$ sont attendus au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription de l'association VI-FF-UMEC. Ces estimations se basent sur l'hypothèse qu'un total de ■ ordonnances standardisées seraient servies au cours de ces années.

**Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire l'association VI-FF-UMEC sur les listes des médicaments pour le traitement de la MPOC, si une mesure d'atténuation du fardeau économique est mise en place.

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-UMEC diminue significativement la fréquence annuelle des exacerbations modérées ou graves, comparativement à l'association VI-UMEC, chez les patients atteints d'une MPOC modérée à très grave.
- Le VEMS des patients atteints d'une MPOC modérée à très grave est significativement amélioré par l'association à doses fixes VI-FF-UMEC, comparativement à celui des associations à doses fixes d'un BALA-CSI et, dans une moindre mesure, à celui d'un BALA-AMLA.
- Il est jugé que l'association à doses fixes VI-FF-UMEC améliore le VEMS, réduit la fréquence annuelle des exacerbations modérées ou graves et améliore la qualité de vie, de la même façon que d'autres associations formées d'un BALA-CSI et d'un AMLA utilisé en

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 par la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

concomitance.

- Les lignes directrices recommandent l'ajout d'un CSI pour les patients à risque d'exacerbations modérées ou graves, malgré la prise soutenue de deux bronchodilatateurs à longue action (BALA et AMLA).
- L'association VI-FF-UMEC ne comble pas un besoin de santé, mais facilite l'usage d'une trithérapie.
- L'association VI-FF-UMEC a un coût de traitement mensuel inférieur à celui de l'ensemble des autres trithérapies, y compris celles constituées de ses composantes servies en deux inhalateurs, et ce, pour une efficacité et une innocuité jugées comparables. Bien qu'il ressorte de cette analyse qu'elle est une thérapie jugée efficace, il convient de noter que, lors des travaux de l'INESSS (2016) sur la pertinence clinique des médicaments en inhalation, certains des comparateurs avaient été jugés non efficaces au prix de vente garanti soumis par les fabricants.
- Son inscription serait associée à des coûts moindres d'environ 8,3 M\$ sur le budget de la RAMQ sur trois ans.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription de l'association VI-FF-UMEC constituerait une décision responsable, juste et équitable, si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis soumis par les fabricants et ne tiennent pas compte de potentielles ententes d'inscription confidentielles pour certains comparateurs. Un rabais ou une ristourne sur ces médicaments pourrait affecter négativement l'efficacité de l'association à doses fixes VI-FF-UMEC. L'analyse d'impact budgétaire serait également défavorablement influencée.
- Selon le prix de vente garanti et en incluant le coût des services professionnels du pharmacien, la trithérapie à base de deux inhalateurs la moins coûteuse est celle constituée d'Inspiroto<sup>MC</sup> Respimat<sup>MC</sup> et de Flovent<sup>MC</sup> HFA 50 mcg. Son coût mensuel est de 101 \$.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bremner PR, Birk R, Brealey N, et coll.** Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol plus umeclidinium using two inhalers for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized non-inferiority study. *Respir Res* 2018;19(1):19-29.
- **Bourbeau J, Bhutani M, Hernandez P, et coll.** CTS position statement: Pharmacotherapy in patients with COPD—An update. *Can J Respir Crit Care Med* 2017;1(4):222-41.
- **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.
- **Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD.** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018. Disponible à : [www.goldcopd.org/](http://www.goldcopd.org/).
- **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.
- **Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et coll.** FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196(4):438-46.

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 par la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Lipson DA, Barnhart F, Brealey N et coll. IMPACT Investigators.** Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378(18):1671-80.
- **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.
- **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.
- **Suissa S, Patenaude V, Lapi F, et coll.** Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013,68:1029-36.
- **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 par la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).