



Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Décembre 2014

Médicament	indacatérol et glycopyrronium (Ultibro Breezhaler)
Indication	Le traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme, à raison d'une prise quotidienne, de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints de maladie obstructive chronique, y compris la bronchite chronique et l'emphysème.
Demande d'inscription	Le traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme, à raison d'une prise quotidienne, de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints de maladie obstructive chronique, y compris la bronchite chronique et l'emphysème, qui demeurent symptomatiques en dépit de l'utilisation d'une monothérapie composée d'un agoniste bêta-2 à longue durée d'action ou d'un anticholinergique à longue durée d'action.
Fabricant(s)	Novartis Pharmaceuticals Canada inc.

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — l'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Sommaire de l'examen clinique

Introduction

La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) est un trouble respiratoire caractérisé par l'obstruction progressive, quoique réversible en partie, des voies respiratoires et l'hyperinflation pulmonaire, des manifestations systémiques et des poussées dont la fréquence et la gravité augmentent avec le temps^{1,2}. Les sous-types de MPOC se chevauchent, nombre de personnes présentant des signes de bronchite chronique, d'emphysème et d'asthme fondamentalement différents de la MPOC². Selon un rapport de Statistique Canada publié en 2009, la MPOC touche 4 % de la population canadienne âgée de 35 ans ou plus³. Les objectifs de la prise en charge de la maladie consistent à prévenir l'aggravation de la maladie, à réduire la fréquence et la gravité des poussées, à atténuer les symptômes, à améliorer la tolérance à l'effort et la capacité d'accomplir les activités de la vie quotidienne, à traiter les poussées et les complications, à améliorer l'état de santé et à diminuer la mortalité¹.

La gravité de la maladie, déterminée selon les symptômes, l'incapacité et l'évaluation spirométrique, et la fréquence des poussées aiguës dictent les décisions sur la prise en charge. La désaccoutumance au tabac représente le plus sûr moyen de réduire le risque de MPOC et la seule intervention capable de freiner le déclin de la fonction pulmonaire². Les bronchodilatateurs, notamment les agonistes bêta-2 à courte durée d'action et les antagonistes muscariniques à courte action, représentent les piliers de la pharmacothérapie de la MPOC². Les agonistes bêta-2 à longue durée d'action (ABLA) et les antagonistes muscariniques à longue durée d'action (AMLA), ou anticholinergiques à longue durée d'action (ACLA), et les associations médicamenteuses regroupant un ABLA et un corticostéroïde (CS) en inhalation sont les médicaments les plus utilisés dans le traitement de la MPOC au Canada. L'antagoniste muscarinique et l'agoniste bêta sont souvent utilisés ensemble pour obtenir une amélioration optimale de la dyspnée et de la fonction pulmonaire. Le corticostéroïde en inhalation n'est pas tant utile en cas de maladie d'intensité légère; il occupe une plus grande place dans la prise en charge de la maladie modérée ou grave ou en cas de persistance des symptômes.⁴⁻⁶ Dans les cas où la MPOC s'accompagne d'asthme ou d'éosinophilie pulmonaire, le CS en inhalation peut être bénéfique⁷⁻⁹. Le médicament en inhalation se présente habituellement sous la forme d'un aérosol doseur ou d'un inhalateur à poudre sèche.

Ultibro Breezhaler (maléate d'indacatérol et bromure de glycopyrronium) est un bronchodilatateur combiné composé d'un ABLA et d'un AMLA. Sa posologie recommandée est le contenu d'une gélule (110 µg d'indacatérol et 50 µg de glycopyrronium) en inhalation une fois par jour.

Indication à l'étude
Le traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme, à raison d'une prise par jour, de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints de maladie pulmonaire chronique (MPOC), y compris la bronchite chronique et l'emphysème.
Critère d'inscription demandée par le commanditaire
Bronchodilatateur comme traitement d'entretien à long terme, à raison d'une prise par jour, de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints de MPOC, dont la bronchite chronique et l'emphysème, qui demeurent symptomatiques en dépit du traitement par un ABLA ou un ACLA en monothérapie.

Le présent sommaire rend compte de l'examen méthodique effectué pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'association de maléate d'indacatérol et de bromure de glycopyrronium (Ultibro Breezhaler) dans le traitement de la MPOC, y compris la bronchite chronique et l'emphysème.

Résultats et interprétation

Études retenues

Huit essais cliniques comparatifs, randomisés (ECR) et à double insu et un ECR ouvert satisfont aux critères d'inclusion déterminés pour les besoins de l'examen méthodique. Ce sont des études multicentriques parrainées par le fabricant. L'étude QUANTIFY (N = 934) compare l'association d'indacatérol et de glycopyrronium (IND-GLY) à raison de 110 µg-50 µg une fois par jour à une autre combinaison ABLA-AMLA formée du formotérol (ABLA) à raison de 12 µg deux fois par jour et du tiotropium (AMLA) à raison de 18 µg une fois par jour pendant 26 semaines. L'étude évalue la non-infériorité de l'association IND-GLY par rapport à la combinaison FOR + TIO en fonction de son principal critère d'évaluation qu'est la variation du score du questionnaire St-George (SGRQ-C pour St. George's Respiratory Questionnaire-COPD) au terme de l'étude. L'étude SHINE (N = 2 135) met à l'épreuve la supériorité de l'association IND-GLY sur les éléments de l'association, à savoir l'indacatérol (IND) à la dose de 150 µg une fois par jour et le glycopyrronium (GLY) à la dose de 50 µg une fois par jour, du point de vue du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), principal critère d'évaluation, au terme de 26 semaines. L'étude SPARK (N = 2 224) met à l'épreuve la supériorité de l'association IND-GLY sur l'un de ses éléments, le glycopyrronium à raison de 50 µg une fois par jour, sur le plan du taux de poussées modérées ou graves durant la période d'étude allant de 64 à 76 semaines. Ces deux études, SHINE et SPARK, comptent un groupe de patients à qui l'on administre le tiotropium (TIO) de manière ouverte; ce médicament est un comparateur secondaire. L'étude ILLUMINATE (N = 523) compare l'association IND-GLY (110 µg-50 µg une fois par jour) et une association regroupant un ABLA et un corticostéroïde (CS) en inhalation, soit le propionate de fluticasone (FLU) et le salmétérol (SAL) à raison de 500 µg-50 µg deux fois par jour pendant 26 semaines. L'étude ENLIGHTEN (N = 339) compare l'association IND-GLY au placebo durant 52 semaines. Elle examine principalement l'innocuité et la tolérabilité du médicament. L'étude BEACON (N = 193) compare l'association IND-GLY en inhalation à l'aide du dispositif Breezhaler à raison de 110 µg-50 µg une fois par jour aux éléments de l'association, soit l'indacatérol à la dose de 150 µg une fois par jour et le glycopyrronium à la dose de 50 µg une fois par jour, pendant quatre semaines. Elle évalue la non-infériorité de l'association IND-GLY par rapport à ses composants administrés séparément, mais simultanément, du point de vue du principal critère d'évaluation qu'est le VEMS minimal au terme de quatre semaines. Deux études en chassé-croisé sont incluses, à savoir l'étude BLAZE (six semaines de traitement dans chaque phase, N = 247) et l'étude BRIGHT (trois semaines de traitement, N = 85); elles comportent trois groupes d'intervention : IND-GLY à raison de 110 µg-50 µg une fois par jour, TIO à la dose de 18 µg une fois par jour et un groupe sous placebo. Dans l'étude BLAZE, le principal critère d'évaluation de la supériorité d'IND-GLY sur le placebo est l'indice de dyspnée, alors que le principal critère d'évaluation de l'étude BRIGHT est la tolérance à l'effort au terme de trois semaines de traitement. Enfin, l'étude ARISE (N = 160) examine l'innocuité de l'association médicamenteuse IND-GLY (110 µg-50 µg une fois par jour) par rapport au TIO à la dose de 18 µg par jour selon un protocole ouvert.

La principale limite des études retenues tient à l'absence d'insu dans l'étude ARISE et dans le groupe du TIO des études SHINE et SPARK. L'étude QUANTIFY est la seule à comparer l'association IND-GLY à une autre association ABLA-AMLA (FOR + TIO), mais elle se déroule en Allemagne, ce qui peut restreindre la possibilité d'appliquer ses résultats au Canada. En raison de la taille de leur échantillon et de leur durée limitées, les études retenues ne sont pas en mesure d'évaluer des paramètres cliniques importants comme la mortalité en général et la mortalité liée à la MPOC.

Effacité

Mortalité en général et mortalité due à la maladie pulmonaire obstructive chronique

L'étude SPARK, dont la période de traitement est la plus longue (64 à 76 semaines) et les patients les plus gravement atteints, est celle où survient le plus grand nombre de décès, soit 3 % des patients des groupes IND-GLY, GLY et TIO. La MPOC est la cause de décès la plus courante, devant l'arrêt cardiorespiratoire. Dans les autres études, les décès sont rares, tout au plus 1 % dans chaque groupe. En raison du faible nombre d'événements, il est impossible de tirer de conclusions fermes quant à l'impact de l'association médicamenteuse IND-GLY sur la mortalité en général ou sur la mortalité due à la MPOC.

Poussées

Parmi les neuf études, seule l'étude SPARK a choisi les poussées comme principal critère d'évaluation. Par rapport aux autres, cette étude a recruté des patients plus gravement atteints et ayant récemment subi des poussées (dans l'année précédant le recrutement). Elle constate que l'association IND-GLY se révèle supérieure au glycopyrronium sur le plan des poussées modérées ou graves (rapport de taux de 0,88; IC à 95 % de 0,77 à 0,99; $P = 0,038$). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre IND-GLY et TIO quant au taux d'événements (rapport de taux de 0,90; IC à 95 % de 0,79 à 1,02; $P = 0,096$). La proportion de patients souffrant de poussée modérée ou grave est de 28 % dans le groupe IND-GLY, de 25 % dans le groupe TIO et de 26 % dans le groupe du glycopyrronium, ce qui donne à penser que l'association IND-GLY réduirait le nombre de poussées que subit un patient sans avoir d'effet sur la proportion de patients souffrant de poussée. Dans l'étude SHINE, l'association IND-GLY réduit le délai de poussée modérée ou grave comparativement au placebo (rapport des risques instantanés de 0,56; IC à 95 % de 0,40 à 0,78; $P < 0,001$). Dans l'étude QUANTIFY, les patients subissant un épisode d'exacerbation modérée ou grave sont numériquement moins nombreux dans le groupe IND-GLY (13 %) que dans le groupe FOR + TIO (15 %) durant la période de 26 semaines (risque relatif de 0,85; IC à 95 % de 0,62 à 1,17; $P = 0,323$). Dans l'étude ARISE, 22 % des patients traités par IND-GLY et 21 % des patients traités par le tiotropium subissent une poussée modérée ou grave.

Qualité de vie liée à la santé

Cinq études examinent la qualité de vie liée à la santé en tant que critère d'évaluation du médicament. La qualité de vie est le principal critère d'évaluation choisi par l'étude QUANTIFY, laquelle démontre la non-infériorité de l'association IND-GLY par rapport à l'association FOR + TIO du point de vue de la variation du score total obtenu avec le questionnaire SGRQ-C. Les différences moyennes selon la méthode des moindres carrés (DM MC) entre les groupes de $-0,69$ (IC à 95 % de $-2,31$ à $0,92$; $P = 0,399$) dans l'ensemble des analyses et de $-0,77$ (IC à 95 % de $-2,48$ à $0,93$; $P = 0,373$) dans les analyses prévues au protocole satisfont le critère de non-infériorité étant donné que la limite supérieure de l'IC est en deçà de la marge de non-infériorité de 4 points déterminée au préalable. L'écart de 4 points à ce questionnaire est considéré comme la différence minimale d'importance clinique (DMIC). Au terme des 26 semaines de l'étude SHINE, l'association IND-GLY produit une amélioration statistiquement significative du score total au questionnaire SGRQ-C comparativement au tiotropium (DM MC de $-2,13$; IC à 95 % de $-3,72$ à $-0,54$; $P = 0,009$), ainsi qu'en 64 à 76 semaines dans l'étude SPARK (DM MC de $-2,69$; IC à 95 % de $-4,17$ à $-1,21$; $P < 0,001$), mais ces différences sont inférieures à l'écart de 4 points jugé d'importance clinique. Dans ces études, les patients sont informés de l'administration du tiotropium, ce qui peut avoir biaisé leurs réponses au questionnaire SGRQ-C. Lors de la comparaison entre IND-GLY et FLU-SAL, aucune différence statistiquement significative n'est observée sur le plan du score total au questionnaire SGRQ-C au terme des 26 semaines de l'étude ILLUMINATE (voir le tableau 3). L'ECR ouvert ARISE ne mentionne pas d'analyse statistique de ce paramètre, étant donné qu'il s'agissait d'un résultat exploratoire.

Dyspnée

Dans l'étude QUANTIFY, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre IND-GLY et FOR + TIO au terme des 26 semaines sous l'angle de l'indice de dyspnée (voir le tableau 1). Dans l'essai clinique ILLUMINATE, l'association IND-GLY atténue la dyspnée (indice plus élevé) dans une mesure statistiquement significative au terme des 26 semaines par rapport à l'association FLU-SAL (DM MC de 0,76; IC à 95 % de 0,26 à 1,26; $P = 0,003$); cependant, comme la différence est inférieure à 1, écart minimal d'importance clinique selon le fabricant, elle n'a probablement pas de portée clinique. Dans l'étude BLAZE, l'association IND-GLY améliore l'indice transitionnel de dyspnée dans une proportion statistiquement significative en six semaines comparativement au placebo (DM MC de 1,37; IC à 95 % de 0,95 à 1,79; $P < 0,001$) et au tiotropium (DM MC de 0,49; IC à 95 % de 0,07 à 0,91; $P = 0,021$); toutefois, l'écart observé avec le tiotropium est lui aussi probablement sans importance clinique. Dans l'étude BRIGHT, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre IND-GLY et le placebo ou le tiotropium au bout de trois semaines sur le plan de la variation de l'indice de dyspnée Borg (voir le tableau 6).

Symptômes

La notation des symptômes s'effectue en compilant les symptômes rapportés par les patients dans leur journal quotidien; la fiabilité de cette méthode d'évaluation des symptômes suscite la controverse. Dans l'étude SPARK, l'association IND-GLY atténue les symptômes, sur la foi de la notation, dans une mesure statistiquement significative au bout de 64 à 76 semaines comparativement au tiotropium (DM MC de -0,44; IC à 95 % de -0,62 à -0,26; $P < 0,001$); il en va de même au terme des 26 semaines de l'étude SHINE (-0,24; IC à 95 % de -0,46 à -0,01; $P = 0,043$). Dans l'étude ENLIGHTEN, l'association IND-GLY se montre supérieure au placebo au terme de 52 semaines en ce qui concerne l'atténuation des symptômes (DM MC de -0,57; IC à 95 % de -1,01 à -0,13; $P = 0,011$). Selon toute apparence, il n'y a pas d'écart minimal d'importance clinique établi; on ignore donc si ces différences ont une portée clinique. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre IND-GLY et FLU-SAL pour ce qui est des scores relatifs aux symptômes au terme des 26 semaines dans l'étude ILLUMINATE (voir le tableau 3) ou entre IND-GLY et ses composants, indacatérol et glycopyrronium, administrés à l'aide du dispositif combiné et ces mêmes composants administrés simultanément à l'aide de deux dispositifs différents au terme de quatre semaines dans l'étude BEACON (voir le tableau 5). Dans l'étude BLAZE, la combinaison IND-GLY se montre supérieure au placebo au terme de six semaines, comme en témoigne la notation des symptômes au terme de l'étude, et la différence est statistiquement significative (DM MC de -0,72; IC à 95 % de -0,94 à -0,49; $P < 0,001$). Il n'y a pas de différence statistiquement significative sur ce plan entre IND-GLY et le tiotropium au terme de l'étude (voir le tableau 6). Les résultats des scores relatifs aux symptômes ne sont pas signalés dans les autres études.

Volume expiratoire maximal par seconde (VEMS)

Le VEMS minimal est le principal critère d'évaluation de l'étude SHINE; au terme de 26 semaines, IND-GLY se révèle supérieur à ses composants, indacatérol (DM MC de 0,07 l; IC à 95 % de 0,05 à 0,10; $P < 0,001$) et glycopyrronium (DM MC de 0,09 l; IC à 95 % de 0,06 à 0,11; $P < 0,001$), les deux interventions qui font l'objet de l'analyse principale. En outre dans cette même étude, IND-GLY démontre sa supériorité au tiotropium (DM MC de 0,08 l; IC à 95 % de 0,05 à 0,10; $P < 0,001$) et au placebo (DM MC de 0,21 l; IC à 95 % de 0,17 à 0,24; $P < 0,001$) en ce qui concerne l'amélioration du VEMS minimal et les différences sont statistiquement significatives. Toutefois, dans ces comparaisons, seule l'amélioration par rapport au placebo pourrait être considérée comme étant d'importance clinique. Dans l'étude SPARK, IND-GLY améliore le VEMS minimal dans une mesure statistiquement significative comparativement au tiotropium (DM MC de 0,07 l; IC à 95 % de 0,06 à 0,09; $P < 0,001$); mais, cette différence n'a probablement pas d'importance clinique. Au terme de 26 semaines dans

l'étude ILLUMINATE, la combinaison IND-GLY se révèle supérieure sur le plan clinique à l'association FLU-SAL du point de vue du principal critère d'évaluation de la surface sous la courbe (SSC) du VEMS de 0 h à 12 h après la dose; la DM MC est de 0,14 l (IC à 95 % de 0,10 à 0,18, $P < 0,001$). Dans l'étude BEACON, l'association IND-GLY en inhalation à l'aide du dispositif s'avère non inférieure à ses éléments, indacatérol et glycopyrronium administrés séparément (deux dispositifs) en même temps (voir le tableau 5). Dans l'étude ENLIGHTEN, l'amélioration du VEMS associée à la combinaison IND-GLY avant l'administration de la dose se révèle statistiquement et cliniquement importante au bout de 52 semaines comparativement au placebo (DM MC de 0,19 l; IC à 95 % de 0,13 à 0,25; $P < 0,001$). Dans l'étude BLAZE, on note une amélioration de la SSC VEMS (5 min à 4 h) statistiquement et cliniquement importante au terme de six semaines dans le groupe IND-GLY par rapport au groupe sous placebo (DM MC de 0,33 l; IC à 95 % de 0,31 à 0,36; $P < 0,001$) et au groupe recevant le tiotropium (DM MC de 0,11 l; IC à 95 % de 0,08 à 0,13; $P < 0,001$). Dans l'étude BRIGHT, on observe une amélioration du VEMS minimal statistiquement et cliniquement importante au terme de trois semaines dans le groupe IND-GLY comparativement au groupe placebo (DM MC de 0,20 l; IC à 95 % de 0,15 à 0,26; $P < 0,001$) et au groupe recevant le tiotropium (DM MC de 0,10 l; IC à 95 % de 0,05 à 0,15; $P < 0,001$). L'étude ARISE évalue la variation du VEMS avant l'administration de la dose, mais ne mentionne pas d'analyse statistique de ce paramètre considéré comme étant de nature exploratoire (voir le tableau 7).

Utilisation des ressources sanitaires

Dans l'étude SPARK, les taux d'hospitalisation sont les suivants : 15 % des patients traités par IND-GLY, 15 % des patients traités par le glycopyrronium et 11 % des patients traités par le tiotropium. Le nombre d'hospitalisations moyen est de 1,4 par personne hospitalisée de chaque groupe. Dans cette même étude, 5 % des patients du groupe IND-GLY et 5 % du groupe du glycopyrronium se sont rendus aux urgences comparativement à 4 % des patients traités par le tiotropium. 76 % des patients du groupe IND-GLY avaient une consultation médicale de prévue contre 75 % dans le groupe recevant le tiotropium et 74 % dans le groupe recevant le glycopyrronium (voir le tableau 2). Les autres études ne signalent pas l'utilisation des ressources sanitaires comme étant un critère d'évaluation de l'efficacité.

Tolérance à l'effort

Dans l'étude BRIGHT, IND-GLY augmente la tolérance à l'effort dans une mesure statistiquement significative comparativement au placebo (DM MC de 59,5 secondes; IC à 95 % de 17,7 à 101,3; $P = 0,006$). Il n'y a pas de différence statistiquement significative sur ce plan entre IND-GLY et TIO (voir le tableau 3).

Effets néfastes

Évènements indésirables

Dans l'étude QUANTIFY, ■ % des patients traités par IND-GLY et ■ % des patients traités par FOR-TIO signalent avoir subi un évènement indésirable (voir le tableau 3). La rhinopharyngite représente l'effet indésirable le plus fréquemment mentionné. L'étude ne considère pas les poussées comme étant des évènements indésirables. Le taux de patients ayant signalé des évènements indésirables sont les suivants : dans l'étude SHINE, 55 % des patients traités par IND-GLY, 61 % des patients traités par l'indacatérol, 61 % des patients traités par le glycopyrronium, 57 % des patients traités par le tiotropium et 58 % des patients prenant le placebo; évènements indésirables; dans l'étude SPARK, 93 % des patients du groupe IND-GLY et du groupe du tiotropium et 94 % des patients du groupe du glycopyrronium (voir le le tableau 4). Dans ces deux études, la MPOC est l'évènement indésirable le plus courant. Dans l'étude ILLUMINATE, 55 % des patients traités par IND-GLY et 60 % des patients traités par FLU-SAL mentionnent avoir subi un évènement indésirable (voir le le tableau 4). Là encore, la MPOC est l'évènement indésirable le plus fréquent, se manifestant chez 17 % des patients du groupe IND-GLY et

24 % des patients du groupe FLU-SAL. Dans l'étude ENLIGHTEN, qui a pour principal objectif d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité du médicament, 58 % des patients traités par IND-GLY et 57 % des patients prenant le placebo rapportent un événement indésirable (voir le tableau 4). Une fois de plus, l'événement indésirable le plus courant est la MPOC. Dans l'étude BEACON, 26 % des patients traités par IND-GLY et 25 % des patients traités par l'indacatérol et le glycopyrronium administrés séparément, mais simultanément, subissent un événement indésirable (voir le tableau 4). Dans l'étude BLAZE, 35 % des patients du groupe IND-GLY, 36 % du groupe du tiotropium et 39 % du groupe du placebo ont déclaré un événement indésirable durant l'intervention en question. Dans l'étude BRIGHT, 38 % des patients traités par IND-GLY, 28 % des patients traités par le tiotropium et 36 % des patients prenant le placebo subissent un événement indésirable durant l'intervention (voir le tableau 4). Dans l'étude ARISE, 85 % des patients du groupe IND-GLY et 72 % des patients du groupe du tiotropium subissent un événement indésirable (voir le tableau 4).

Événements indésirables graves

Dans l'étude QUANTIFY, █ % des patients du groupe IND-GLY et █ % des patients du groupe FOR + TIO font état d'un événement indésirable grave (voir le tableau 3). Les événements indésirables graves les plus fréquents sont la pneumonie, qui se manifeste chez quatre patients du groupe FOR + TIO (mais aucun du groupe IND-GLY) et l'infarctus du myocarde qui frappe trois sujets du groupe IND-GLY et un sujet du groupe FOR + TIO.

La proportion de patients subissant un événement indésirable grave va de 4 % à 6 % dans l'étude SHINE et de 22 % à 24 % dans l'étude SPARK (voir le tableau 4). L'aggravation de la MPOC, qui survient chez 2 % à 3 % des patients de l'étude SHINE et 12 % à 15 % des patients de l'étude SPARK, constitue l'événement indésirable grave le plus courant. En outre, deux patients du groupe IND-GLY, trois du groupe du tiotropium et trois du groupe du placebo de l'étude SHINE ont souffert d'une pneumonie, événement indésirable grave également. Dans l'étude ILLUMINATE, 5 % des patients traités par l'association IND-GLY et 5 % de ceux traités par l'association FLU-SAL subissent au moins un événement indésirable grave (voir le tableau 4). La MPOC est l'événement indésirable le plus fréquent (une personne du groupe IND-GLY et trois du groupe FLU-SAL). Dans l'étude ENLIGHTEN, 16 % des patients du groupe IND-GLY et 11 % des patients du groupe du placebo subissent un événement indésirable grave (voir le tableau 4). La MPOC (5 % des patients du groupe IND-GLY et 4 % des patients du groupe du placebo) et la pneumonie (4 % du groupe IND-GLY, mais aucun patient du groupe du placebo) sont les événements indésirables graves les plus courants. Dans l'étude BEACON, 4 % des patients traités par IND-GLY et 6 % des patients traités par les composants de l'association, indacatérol et glycopyrronium, administrés séparément, subissent un événement indésirable grave (voir le tableau 4). Dans l'étude BLAZE, 3 % du groupe IND-GLY et du groupe du tiotropium, et 2 % du groupe du placebo subissent un événement indésirable grave. Dans l'étude BRIGHT, un patient de chacun des groupes de l'association IND-GLY, du tiotropium et du placebo est touché par un événement indésirable grave (voir le tableau 4). Dans l'étude ARISE, 16 % du groupe IND-GLY et 5 % du groupe du tiotropium déclarent un événement indésirable grave. Les polypes au côlon et la MPOC sont les événements les plus fréquents (3 % du groupe IND-GLY, mais aucun dans le groupe du tiotropium) (voir le tableau 4).

Abandons pour cause d'événements indésirables

Les abandons pour cause d'événements indésirables sont répertoriés comme suit : dans l'étude QUANTIFY, █ % des patients traités par IND-GLY et █ % des patients traités par FOR + TIO (voir le tableau 3). Le motif le plus souvent invoqué est la pneumonie (█ dans le groupe IND-GLY et █ dans le groupe FOR + TIO). Dans l'étude SHINE, 1 % des patients du groupe IND-GLY, 2 % des patients du groupe du tiotropium et 4 % des patients du groupe du placebo (voir le tableau 4). Dans l'étude SPARK, 11 % des

patients traités par IND-GLY et 9 % des patients traités par le tiotropium (voir le tableau 4). Dans l'étude ILLUMINATE, 9 % des patients du groupe IND-GLY et 10 % des patients du groupe FLU-SAL (voir le tableau 4). L'évènement indésirable le plus courant est la MPOC (respectivement 6 % contre 8 %). Dans l'étude ENLIGHTEN, 6 % du groupe IND-GLY et du groupe du placebo (voir le tableau 4). Le motif le plus fréquemment invoqué est la MPOC, soit pour 2 % du groupe IND-GLY et 1 % du groupe du placebo. Dans l'étude BEACON, 1 % des patients de chacun des groupes (voir le tableau 4). Dans l'étude BLAZE, 5 % des patients traités par IND-GLY, 6 % des patients traités par le tiotropium et 4 % des patients prenant le placebo. Dans l'étude BRIGHT, personne du groupe IND-GLY, 6 % du groupe du tiotropium et 1 % du groupe du placebo (voir le tableau 4). Finalement, dans l'étude ARISE, 9 % des patients du groupe IND-GLY et aucun des patients du groupe du tiotropium (voir le tableau 4).

Effets néfastes notables

La pneumonie frappe 2 % des participants tout au plus dans la plupart des études, sauf dans l'étude SPARK où 5 % des patients de chacun des groupes — IND-GLY, glycopyrronium et tiotropium — en sont atteints et dans l'étude ENLIGHTEN où 4 % des patients du groupe IND-GLY, mais aucun du groupe du placebo, présentent une pneumonie au terme de 52 semaines. Dans l'étude ARISE, ECR ouvert, 8 % des patients traités par IND-GLY et 3 % des patients traités par le tiotropium sont atteints de pneumonie au terme de 52 semaines. Dans chacune des études, 1 % des patients tout au plus présentent une sécheresse buccale. Un accident vasculaire cérébral ou cardiaque survient chez 6 % des patients du groupe IND-GLY et 7 % des patients du groupe du glycopyrronium et du groupe du tiotropium dans l'étude SPARK. Cette étude compte la plus grande proportion de patients subissant un accident vasculaire cérébral ou cardiaque parmi celles qui ont fait état de ces évènements indésirables, et également les patients les plus gravement atteints de MPOC. On ne note aucune démarcation nette entre les groupes de cette étude du point de vue de la proportion de patients subissant un tel accident, cette proportion variant de 1 % à 3 %.

Sommaire de l'examen pharmacoéconomique

Le fabricant demande l'ajout de son médicament Ultibro Breezhaler (indacatérol et glycopyrronium) aux listes de médicaments assurés dans le traitement de la MPOC, y compris la bronchite chronique et l'emphysème, chez les patients qui demeurent symptomatiques en dépit du traitement par un ABLA seul ou un AMLA seul. L'association d'indacatérol 110 µg et de glycopyrronium 50 µg se présente sous forme de gélules de poudre sèche pour inhalation au prix de 2,68 \$ la gélule; le cout journalier du traitement revient à 2,68 \$.

L'analyse de minimisation des couts du fabricant¹⁰ compare l'association IND-GLY à la combinaison FOR-TIO à dose individualisée et aux composants séparés IND et GLY ainsi qu'à l'association fixe FLU-SAL chez des adultes atteints de MPOC qui demeurent symptomatiques en dépit d'une monothérapie composée d'un ABLA ou d'un AMLA. Sur la foi d'essais cliniques comparatifs directs, le fabricant émet l'hypothèse que les traitements sont d'efficacité et d'innocuité semblables. Selon les calculs du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'association IND-GLY est moins couteuse que la combinaison FOR + TIO (3,66 \$ par jour), que l'indacatérol et le glycopyrronium utilisés séparément (3,32 \$ par jour), que l'association FLU-SAL (3,25 \$ à 4,61 \$ par jour) et que toutes les associations ABLA-AMLA (gamme de 3,26 \$ à 4,04 \$ par jour) et toutes les associations CSI-ABLA en inhalation (gamme de 2,76 \$ à 4,61 \$ par jour) offertes sur le marché à l'heure actuelle. Cependant, l'association IND-GLY est plus couteuse que l'ABLA (écart : 1,49 \$ à 1,87 \$ par jour) ou que l'AMLA (écart : 1,77 \$ à 2,17 \$ par jour) en monothérapie.

Conclusion

Le présent examen systématique couvre huit ECR à double insu conformes à ses critères d'inclusion, dont deux qui comportent un groupe traité de manière ouverte par le tiotropium, un comparant le médicament à l'association FOR + TIO, un comparant le médicament à l'association FLU-SAL et un au placebo. Des trois autres études, deux sont en chassé-croisé et une compare Ultibro Breezhaler à ses composants, indacatérol et glycopyrronium, administrés séparément, mais simultanément. Un ECR ouvert, qui compare IND-GLY au tiotropium, satisfait lui aussi aux critères d'inclusion.

Par comparaison à la combinaison FOR + TIO, l'association IND-GLY ne réduit pas le risque de poussées ni n'améliore l'indice de dyspnée dans une mesure statistiquement significative. Toutefois, la combinaison IND-GLY ne s'est pas montrée inférieure à l'association FOR-TIO en ce qui a trait à la qualité de vie liée à la santé mesurée par le questionnaire SGRQ et s'est révélée supérieure à la combinaison FOR-TIO en ce qui concerne l'amélioration du VEMS, et ce, dans une proportion statistiquement significative.

Par comparaison avec le tiotropium en monothérapie, IND-GLY améliore le score total et le score des symptômes calculé à l'aide du questionnaire SGRQ-C, ainsi que le VEMS minimal, et la différence est statistiquement significative. Cependant, l'association IND-GLY ne diminue pas le taux de poussées comparativement au tiotropium en monothérapie.

Par comparaison avec FLU-SAL, IND-GLY améliore le VEMS et l'indice de dyspnée, et la différence est statistiquement significative. Toutefois, l'association IND-GLY n'améliore ni le score des symptômes ni la qualité de vie selon les résultats du questionnaire SGRQ-C.

LA MPOC est l'évènement indésirable le plus fréquent associé à la combinaison IND-GLY, et la MPOC et la pneumonie sont les évènements indésirables graves les plus courants dans les études examinées.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS : ESSAI CLINIQUE COMPARATIF AVEC ABLA-AML A

Poussées modérées ou graves	QUANTIFY	
	ING-GLY (N = 476)	FOR + TIO (N = 458)
Patients (au terme de 26 semaines), N (%)	62 (13)	70 (15)
RR (IC)	0,852 (0,622 à 1,169)	
Valeur de P	P = 0,323	
Mortalité		
Décès, N (%)	3 (1)	3 (1)
Score total du SGRQ-C		
Moyenne initiale (ÉT) ^a	44,70 (17,718)	45,68 (17,720)
Variation moyenne TÉ (26 semaines) (ÉT)	-3,14 (12,059)	-2,19 (12,301)
DM MC (IC à 95 %)	-0,69 (-2,31 à 0,92)	
Valeur de P	P = 0,399	
Moyenne initiale PP (ÉT)	44,84 (17,93)	44,59 (17,37)
Variation moyenne TÉ (ÉT)	-3,89 (11,84)	-2,55 (12,14)
DM MC (IC à 95 %)	-0,77 (-2,48 à 0,93)	
Valeur de P	P = 0,373	
Dyspnée : IDR-ITD		
Moyenne initiale (ÉT)	6,53 (2,00)	6,37 (2,08)
Variation moyenne MC, TÉ (26 semaines)	1,13	0,75
DM MC (IC à 95 %)	0,38 (-0,06 à 0,82)	
Valeur de P	P = 0,087	
VEMS avant dose en litres		
Moyenne initiale (ÉT)	1,33 (0,48)	1,31 (0,45)
Variation moyenne MC, TÉ (26 semaines)	0,17	0,10
DM MC (IC à 95 %)	0,07 (0,04 à 0,10)	
Valeur de P	P < 0,001	
Évènements indésirables		
Patients subissant > 0, N (%)	208 (44)	195 (43)
Évènements indésirables graves		
Patients subissant > 0, N (%)	30 (6)	24 (5)
ABANDONS POUR CAUSE D'EFFET INDÉSIRABLE		
Abandons, N (%)	■	■
Évènements indésirables notables		
Pneumonie	■	■
Sècheresse buccale	■	■
Infarctus du myocarde	■	■
Hypertension	■	■

ABLA = agoniste bêta-2 à longue durée d'action; AMLA = antagoniste muscarinique à longue durée d'action; ANCOVA = analyse de la covariance; DM = différence moyenne; ÉT = écart type; FOR + TIO = formotérol + tiotropium; IC = intervalle de confiance; IDR = indice de dyspnée de référence; IND-GLY = indacatérol-glycopyrronium; ITD = indice transitionnel de dyspnée; MC = méthode des moindres carrés; RR = risque relatif; SGRQ-C = questionnaire St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; TÉ = au terme de l'étude; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde.

^aLe principal paramètre de l'étude QUANTIFY est la non-infériorité de l'association indacatérol-glycopyrronium par rapport à la combinaison formotérol + tiotropium du point de vue de la variation du score total au questionnaire SGRQ-C. Le critère de non-infériorité est la limite supérieure de l'intervalle de confiance inférieure à la marge de non-infériorité de 4 points établie au préalable.

Note : modèle ANCOVA : variables = données de référence, centre, traitement.

Source : rapport d'étude clinique QUANTIFY¹¹.

TABLEAU 2 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS : ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS AVEC AMLA (TIOTROPIUM)

	SHINE (TÉ = 26 semaines)				SPARK (TÉ = 64 à 76 semaines)			
Poussées modérées ou graves	IND-GLY N = 474	IND N = 476	GLY N = 473	TIO N = 480	PLA N = 232	IND-GLY N = 729	GLY N = 739	TIO N = 737
Patients subissant ≥ 1, N (%)	85 (18)	103 (22)	89 (19)	85 (18)	60 (26)	202 (28)	192 (26)	186 (25)
Taux de poussées par an	PI	PI	PI	PI	PI	0,94	1,07	1,06
Taux estimatif de la modélisation (IC à 95 %)	PI	PI	PI	PI	PI	0,84 (0,75 à 0,94)	0,95 (0,85 à 1,06)	0,93 (0,83 à 1,04)
Rapport de taux (IC à 95 %), comparativement à IND-GLY	–	–	–	–	–	–	0,88 (0,77 à 0,99)	0,90 (0,79 à 1,02)
RRI, délai de 1 ^{er} évènement, comparativement à PLA (IC à 95 %)	–	–	–	–	0,56 (0,40 à 0,78)	–	–	–
Valeur de P	–	–	–	–	P < 0,001	–	P = 0,038	P = 0,096
Mortalité								
Décès, N (%)	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	3 (1)	0	23 (3)	22 (3)	25 (3)
Score total SGRQ-C								
Moyenne initiale (ET)	46,8 (0,9)	46,8 (0,8)	47,8 (0,9)	46,5 (0,9)	46,1 (1,2)	52,1	50,5	51,3
Moyenne MC TÉ (ET)	37,0 (0,68)	38,1 (0,68)	38,2 (0,69)	39,1 (0,68)	40,0 (0,94)	43,4 (0,78) N = 600	45,5 (0,78) N = 564	46,1 (0,78) N = 579
DM MC TÉ (IC à 95 %), comparativement à IND-GLY		–1,09 (–2,68 à 0,50)	–1,18 (–2,78 à 0,42)	–2,13 (–3,72 à –0,54)	–3,01 (–5,05 à –0,97)		–2,07 (–3,57 à –0,58)	–2,69 (–4,17 à –1,21)
Valeur de P		P = 0,179	P = 0,149	P = 0,009	P = 0,002		P = 0,007	P < 0,001
Score des symptômes en 24 h								
Moyenne initiale (ET)	6,94 (0,14)	6,78 (0,14)	6,89 (0,13)	6,83 (0,14)	6,76 (0,20)	7,31 N = 708	7,07 N = 724	7,24 N = 709
Moyenne MC dans la période de traitement (ET)	–1,65 (0,09)	–1,53 (0,09)	–1,39 (0,09)	–1,42 (0,09)	–0,98 (0,13)	–1,67 (0,09)	–1,30 (0,09)	–1,23 (0,09)
DM MC TÉ (IC à 95 %), comparativement à IND-GLY		–0,13 (–0,36 à 0,10)	–0,26 (–0,49 à –0,03)	–0,24 (–0,46 à –0,01)	–0,67 (–0,96 à –0,39)		–0,37 (–0,55 à –0,19)	–0,44 (–0,62 à –0,26)
Valeur de P		P = 0,272	P = 0,025	P = 0,043	P < 0,001		P < 0,001	P < 0,001
Hospitalisations								
Patients, n (%)	NE	NE	NE	NE	NE	106 (15)	110 (15)	84 (11)

SOMMAIRE DU PCEM SUR ULTIBRO BREEZHALER

Poussées modérées ou graves	SHINE (TÉ = 26 semaines)				SPARK (TÉ = 64 à 76 semaines)			
	IND-GLY N = 474	IND N = 476	GLY N = 473	TIO N = 480	PLA N = 232	IND-GLY N = 729	GLY N = 739	TIO N = 737
Moyenne (ÉT)	PÉ	PÉ	PÉ	PÉ	PÉ	1,4 (0,69)	1,4 (0,69)	1,4 (0,83)
Visites aux urgences								
Patients, n (%)	PÉ	PÉ	PÉ	PÉ	PÉ	34 (5)	37 (5)	31 (4)
Moyenne (ÉT)	PÉ	PÉ	PÉ	PÉ	PÉ	1,3 (0,57)	1,5 (0,99)	1,5 (1,31)
Consultations médicales imprévues								
Patients avec 0, n (%)	PÉ	PÉ	PÉ	PÉ	PÉ	553 (76)	544 (74)	554 (75)
VEMS minimal en litres								
Moyenne initiale (ET)	1,28 (0,02)	1,29 (0,02)	1,28 (0,02)	1,27 (0,02)	1,29 (0,04)	0,90	0,90	0,91
Moyenne MC semaine 26 (ET)	1,45 (0,01)	1,38 (0,01)	1,36 (0,01)	1,37 (0,01)	1,25 (0,02)	1,08 (0,01)	0,99 (0,01)	1,00 (0,01)
DM MC (IC à 95 %), comparativement à IND-GLY		0,07 (0,05 à 0,10)	0,09 (0,06 à 0,11)	0,08 (0,05 à 0,10)	0,21 (0,17 à 0,24)		0,08 (0,07 à 0,10)	0,07 (0,06 à 0,09)
		<i>P</i> < 0,001	<i>P</i> < 0,001	<i>P</i> < 0,001	<i>P</i> < 0,001		<i>P</i> < 0,001	<i>P</i> < 0,001
Évènements indésirables								
Patients, N (%)	261 (55)	291 (61)	290 (61)	275 (57)	134 (58)	678 (93)	694 (94)	686 (93)
Évènements indésirables graves								
Patients, N (%)	22 (5)	26 (6)	29 (6)	19 (4)	13 (6)	167 (23)	179 (24)	165 (22)
Abandons pour cause d'effet indésirable								
Abandons, N (%)	6 (1)	24 (5)	14 (3)	10 (2)	10 (4)	79 (11)	86 (12)	67 (9)
Évènements indésirables notables								
Pneumonie	4 (1)	3 (1)	4 (1)	6 (1)	3 (1)	33 (5)	36 (5)	34 (5)
Sècheresse buccale	4 (1)	2 (< 1)	4 (1)	5 (1)	1 (< 1)	PI	PI	PI
Accident VCC	7 (2)	12 (3)	14 (3)	9 (2)	6 (3)	44 (6)	50 (7)	50 (7)

AMLA = antagoniste muscarinique à longue durée d'action; DM = différence moyenne; ET = erreur type; ÉT = écart type; GLY = glycopyrronium; IC = intervalle de confiance; IND = indacatérol; IND-GLY = indacatérol-glycopyrronium; MC = méthode des moindres carrés; PÉ = pas évalué; PI = pas indiqué; PLA = placebo; RRI = rapport des risques instantanés; TÉ = au terme de l'étude; TIO = tiotropium; VCC = vasculaire cérébral ou cardiaque; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde.

Note : Modèle mixte du VEMS : VEMS minimal = traitement + VEMS initial + éléments de réversibilité du VEMS + tabagisme au moment de référence + utilisation d'un CSI en inhalation au moment de référence + région + centre (région) + erreur. Le centre est pris en considération en tant qu'effet aléatoire enchâssé dans la région.

Source : rapport d'étude clinique SPARK¹²; rapport d'étude clinique SHINE¹³.

TABLEAU 3 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS : ESSAI CLINIQUE COMPARATIF AVEC CSI-ABLA

	ILLUMINATE	
	IND-GLY (N = 258)	FLU-SAL (N = 264)
Poussées modérées ou graves		
Patients subissant ≥ 1 , N (%)	PÉ	PÉ
Taux de poussées annuel	PÉ	PÉ
Mortalité		
Décès, N (%)	0	1 (< 1)
Score total SGRQ-C		
Moyenne initiale (ÉT)	42,01	42,72
Moyenne MC 26 semaines (ET)	35,45 (1,44)	36,68 (1,39)
DM MC (IC à 95 %)	-1,24 (-3,33 à 0,85)	
Valeur de P	P = 0,245	
Score des symptômes en 24 h		
Moyenne initiale	6,43	6,24
Moyenne MC durant la période de traitement (ET)	-1,28 (0,14)	-1,24 (0,14)
DM MC TÉ (26 semaines) (IC à 95 %)	-0,05 (-0,29 à 0,20)	
Valeur de P	P = 0,715	
Dyspnée, score principal ITD		
Moyenne initiale (ET)	6,80	6,65
Moyenne MC semaine 26 (ET)	2,36 (0,39)	1,60 (0,38)
DM MC (IC à 95 %)	0,76 (0,26 à 1,26)	
Valeur de P	P = 0,003	
SSC VEMS 0 h à 12 h en litres		
Moyenne initiale (ET)	1,45	1,40
Moyenne MC semaine 26 (ET)	1,69 (0,03)	1,56 (0,03)
DM MC (IC à 95 %)	0,14 (0,10 à 0,18)	
Valeur de P	P < 0,001	
Évènements indésirables		
Patients, N (%)	143 (55)	159 (60)
Évènements indésirables graves		
Patients, N (%)	13 (5)	14 (5)
Abandons pour cause d'effet indésirable		
Abandons, N (%)	22 (9)	27 (10)
Évènements indésirables notables		
Pneumonie	0	4 (2)
Hypertension	6 (2)	4 (2)
Sècheresse buccale	PI	PI
Accident CCV grave	3 (1)	3 (1)

ABLA = agoniste bêta-2 à longue durée d'action; CSI = corticostéroïde en inhalation; DM = différence moyenne; ET = erreur type; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; FLU-SAL = propionate de fluticasone + salmétérol; ; IND-GLY = indacatérol-glycopyrronium; ITD = indice transitionnel de dyspnée; MC = méthode des moindres carrés; MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique; PÉ = pas évalué; PI = pas indiqué; SSC = surface sous la courbe; SGRQ-C = questionnaire St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; TÉ = au terme de l'étude; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde.

Note : Modèle mixte : SSC VEMS 0 h à 12 h = traitement + VEMS initial + CSI au moment de référence + éléments de réversibilité du VEMS + tabagisme + région + centre (région). Le centre est pris en considération en tant qu'effet aléatoire enchâssé dans la région.

Le VEMS initial correspond à la moyenne du VEMS 45 minutes et du VEMS 15 minutes avant la première dose au jour 1.

Projection de la dernière observation (LOCF pour *last observation carried forward*) : si la valeur de la SSC VEMS 0 h à 12 h à la semaine 26 est inconnue, alors la valeur connue de la SSC 0 h à 12 h à la semaine 12 est utilisée dans l'analyse.

Source : rapport d'étude clinique ILLUMINATE¹⁴.

TABLEAU 4 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS : ESSAI CLINIQUE COMPARATIF AVEC PLACÉBO

	ENLIGHTEN	
	IND-GLY (N = 225)	PLA (N = 113)
Poussées modérées ou graves		
Patients, n (%)	57 (25)	25 (22)
Délai de première poussée, RRI (IC à 95 %)	1,04 (0,64 à 1,70) P = 0,878	
Mortalité		
Décès, N (%)	4 (2)	1 (1)
Score total des symptômes (journal quotidien)		
Moyenne initiale	7,48	7,41
Moyenne MC en 52 semaines (ET)	-2,34 (0,21)	-1,77 (0,24)
DM MC (IC à 95 %)	-0,57 (-1,01 à -0,13)	
Valeur de P	P = 0,011	
VEMS avant dose en litres		
Moyenne initiale	1,43	1,49
Moyenne MC pendant le traitement (ET) semaine 52	1,61 (0,02)	1,42 (0,03)
DM MC (IC à 95 %)	0,189 (0,126 à 0,252)	
Valeur de P	P < 0,001	
Évènements indésirables		
Patients, N (%)	130 (58)	64 (57)
Évènements indésirables graves		
Patients, N (%)	37 (16)	12 (11)
Abandons pour cause d'effet indésirable		
Abandons, N (%)	13 (6)	7 (6)
Évènements indésirables notables		
Pneumonie	8 (4)	0
Accident vasculaire cérébral non mortel	1 (< 1)	0
Insuffisance cardiaque nécessitant hospitalisation	1 (< 1)	0
Sècheresse buccale	0	1 (1)
Rétention urinaire	3 (1)	0
Glaucome	1 (< 1)	0

DM = différence moyenne; ET = erreur type; IC = intervalle de confiance; IND-GLY = indacatérol + glycopyrronium;
MC = méthode des moindres carrés; PLA = placebo; RRI = rapport des risques instantanés; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde.

Source : rapport d'étude clinique ENLIGHTEN¹⁵.

TABLEAU 5 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS : ESSAI CLINIQUE COMPARATIF AVEC LES ÉLÉMENTS DE L'ASSOCIATION

Poussées modérées ou graves	BEACON	
	IND-GLY N = 90	IND et GLY (éléments de l'association) N = 103
Patients, n (%)	PI	PI
Délai de première poussée, RRI (IC à 95 %)		
Mortalité		
Décès, N (%)	0	0
Score total des symptômes (journal quotidien)		
Moyenne initiale (ET)	5,25 (0,28)	5,74 (0,30)
Moyenne MC en 4 semaines (ET)	-0,42 (0,14)	-0,49 (0,13)
DM MC (IC à 95 %)	0,07 (-0,24 à 0,39)	
Valeur de P	PI	
VEMS minimal en litres		
Moyenne initiale APP (ET)	1,46 (0,06), N = 81	1,43 (0,05), N = 96
Moyenne MC durant le traitement semaine 4 (ET)	1,46 (0,02)	1,47 (0,02)
DM MC APP (IC à 95 %)	-0,005 (-0,051 à 0,040)	
DM MC EA (IC à 95 %)	-0,024 (-0,073 à 0,026)	
Évènements indésirables		
Patients, N (%)	23 (26)	26 (25)
Évènements indésirables graves		
Patients, N (%)	4 (4)	6 (6)
Abandons pour cause d'effet indésirable		
Abandons, N (%)	1 (1)	1 (1)
Évènements indésirables notables		
Pneumonie	2 (2)	0
Sècheresse buccale	PI	PI
Accident VCC	0	1 (1)

APP = analyses prévues au protocole; DM = différence moyenne; EA = ensemble des analyses; ET = erreur type; GLY = glycopyrronium; IC = intervalle de confiance; IND = indacatérol; IND-GLY = indacatérol + glycopyrronium; MC = méthode des moindres carrés; PI = pas indiqué; RRI = rapport des risques instantanés; VCC= vasculaire cérébral ou cardiaque; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde.

³Les analyses prévues au protocole ont pour but la détermination de la non-infériorité. La non-infériorité d'indacatérol 110 µg + glycopyrronium 50 µg par jour par rapport à l'administration concomitante d'indacatérol 150 µg par jour et de glycopyrronium 50 µg par jour est démontrée si les deux limites de l'intervalle de confiance à 95 % se situent entièrement à droite (supérieures à) -0,1 l.

Source : rapport d'étude clinique BEACON¹⁶.

TABLEAU 6 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS : ESSAIS CLINIQUES EN CHASSÉ-CROISÉ

	BLAZE			BRIGHT		
	IND-GLY N = 223	TIO N = 220	PLA N = 218	IND-GLY N = 77	TIO N = 83	PLA N = 77
Mortalité						
Décès, N (%)	1 (< 1)	0	0	0	0	0
Score des symptômes en 24 h						
Moyenne initiale	5,57 (0,20)	5,72 (0,19)	5,48 (0,19)	PÉ	PÉ	PÉ
Moyenne MC durant le traitement (ET)	-0,61 (0,10)	-0,58 (0,09)	0,11 (0,10)	PÉ	PÉ	PÉ
DM MC TÉ (IC à 95 %), comparativement à IND-GLY		-0,03 (-0,26 à 0,19)	-0,72 (-0,94 à -0,49)			
Valeur de P		P = 0,759	P < 0,001			
Dyspnée, score principal ITD						
Moyenne initiale (ET)	7,34 (0,14)	7,31 (0,15)	7,33 (0,15)	PÉ	PÉ	PÉ
Moyenne MC semaine 6 (ET)	0,88 (0,18)	0,39 (0,18)	-0,49 (0,18)	PÉ	PÉ	PÉ
DM MC (IC à 95 %), comparativement à IND-GLY		0,49 (0,07 à 0,91)	1,37 (0,95 à 1,79)			
Valeur de P		P = 0,021	P < 0,001			
SSC VEMS (5 min à 4 h)						
Moyenne initiale (ET)	1,330 (0,032)	1,339 (0,032)	1,353 (0,033)	PÉ	PÉ	PÉ
Moyenne MC semaine 6 (ET)	1,636 (0,012)	1,529 (0,012)	1,302 (0,012)	PÉ	PÉ	PÉ
DM MC (IC à 95 %), comparativement à IND-GLY		0,106 (0,079 à 0,133)	0,333 (0,306 à 0,360)			
Valeur de P		P < 0,001	P < 0,001			
Tolérance à l'effort en sec						
Moyenne initiale (ET)	PI	PI	PI	435,1 (23,4)	438,5 (24,1)	438,8 (24,1)
Moyenne MC semaine 3 (ET)	PI	PI	PI	507,8 (19,3)	514,6 (19,0)	448,3 (19,5)
DM MC (IC à 95 %), comparativement à IND-GLY					-6,7 (-47,5 à 34,0)	59,5 (17,7 à 101,3)
Valeur de P					P = 0,744	P = 0,006
CI avant l'effort en litres						
Moyenne initiale (ET)	PI	PI	PI	2,01 (0,07)	2,07 (0,07)	2,08 (0,07)
Moyenne MC semaine 3 (ET)	PI	PI	PI	2,34 (0,03)	2,19 (0,03)	2,01 (0,03)
DM MC (IC à 95 %), comparativement à IND-GLY					0,15 (0,07 à 0,23)	0,34 (0,25 à 0,42)

SOMMAIRE DU PCEM SUR ULTIBRO BREEZHALER

	BLAZE			BRIGHT		
	IND-GLY N = 223	TIO N = 220	PLA N = 218	IND-GLY N = 77	TIO N = 83	PLA N = 77
Valeur de P					P < 0,001	P < 0,001
VEMS minimal en litres						
Moyenne initiale (ET)	PI	PI	PI	1,35 (0,06)	1,38 (0,06)	1,34 (0,05)
Moyenne MC semaine 3 (ET)	PI	PI	PI	1,53 (0,02)	1,43 (0,02)	1,33 (0,02)
DM MC (IC à 95 %), comparativement à IND-GLY					0,10 (0,05 à 0,15)	0,20 (0,15 à 0,26)
Valeur de P					P < 0,001	P < 0,001
Dyspnée, Borg CR10 au plus haut						
Moyenne initiale (ET)	PI	PI	PI	6,95 (0,28)	7,18 (0,28)	7,29 (0,32)
Moyenne MC semaine 3 (ET)	PI	PI	PI	7,01 (0,27)	6,84 (0,26)	7,05 (0,27)
DM MC (IC à 95 %), comparativement à IND-GLY					0,17 (-0,36 à 0,71)	-0,04 (-0,59 à 0,51)
Valeur de P					P = 0,523	P = 0,893
Évènements indésirables						
Patients, N (%)	78 (35)	78 (36)	86 (39)	29 (38)	23 (28)	28 (36)
Évènements indésirables graves						
Patients, N (%)	6 (3)	6 (3)	5 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Abandons pour cause d'effet indésirable						
Abandons, N (%)	11 (5)	12 (6)	9 (4)	0	5 (6)	1 (1)
Évènements indésirables notables						
Pneumonie	-	-	-	0	1 (1)	1 (1)
Hypertension	3 (1)	3 (1)	4 (2)	1 (1)	0	0
Sècheresse buccale	1 (< 1)	0	2 (1)	0	1 (1)	0
Infarctus du myocarde	-	-	-	0	1 (1)	0

CI = capacité inspiratoire; DM = différence moyenne; ET = erreur type; IC = intervalle de confiance; IND-GLY = indacatérol + glycopyrronium; ITD = indice transitionnel de dyspnée; MC = méthode des moindres carrés; PÉ = pas évalué; PI = pas indiqué; PLA = placebo; SSC = surface sous la courbe; TÉ = au terme de l'étude; TIO = tiotropium; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde.

Source : rapport d'étude clinique BLAZE¹⁷; rapport d'étude clinique BRIGHT¹⁸.

TABLEAU 7 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS : ESSAI CLINIQUE OUVERT

	ARISE	
	IND-GLY N = 119	TIO N = 39
Poussées modérées ou graves		
Patients subissant ≥ 1, N (%)	26 (22)	8 (21)
Nombre moyen (ÉT)	0,4 (0,9)	0,4 (1,1)
Nombre par an	0,39	0,45
Valeur de P	PI	
Mortalité		
Décès, N (%)	1	0
Score total SGRQ-C		
Moyenne initiale (ÉT)	29,5 (14,9) N = 106	34,0 (17,9) N = 38
Variation moyenne en 52 semaines (ÉT)	-2,9 (11,0)	-0,6 (9,9)
Valeur de P	PI	
Score des symptômes en 24 heures		
Moyenne initiale	PÉ	PÉ
Moyenne MC durant le traitement (52 semaines) (ET)	PÉ	PÉ
Capacité inspiratoire en litres		
Moyenne initiale (ÉT)	1,948 (0,514)	1,938 (0,448)
Variation moyenne en 52 semaines (ÉT)	0,093 (0,340)	0,081 (0,482)
Valeur de P	PI	
VEMS avant dose en litres		
Moyenne initiale (ÉT)	1,316 (0,469)	1,385 (1,437)
Variation moyenne à la semaine 52 (ÉT)	0,189 (0,176)	0,052 (0,169)
Valeur de P	PI	
Évènements indésirables		
Patients, N (%)	101 (85)	28 (72)
Évènements indésirables graves		
Patients, N (%)	19 (16)	2 (5)
Abandons pour cause d'effets indésirables		
Abandons, N (%)	11 (9)	0
Évènements indésirables notables		
Pneumonie	9 (8)	1 (3)
Infection des voies respiratoires supérieures	9 (8)	6 (15)

DM = différence moyenne; ET = erreur type; ÉT =écart type; IC = intervalle de confiance; IND-GLY = indacatérol + glycopyrronium; MC = méthode des moindres carrés; PÉ = pas évalué; PI = pas indiqué; SGRQ-C = questionnaire St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; TÉ = au terme de l'étude; TIO = tiotropium; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde. Source : rapport d'étude clinique ARISE¹⁹.