RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ANORO ELLIPTA 55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation en récipient unidose.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque inhalation délivre une dose (mesurée à la sortie de l'embout buccal) de 65 microgrammes de bromure d'uméclidinium, équivalant à 55 microgrammes d'uméclidinium et 22 microgrammes de vilantérol (sous forme de trifénatate). Celle-ci correspond à une dose contenue dans chaque récipient unidose de 74,2 microgrammes de bromure d'uméclidinium, équivalant à 62,5 microgrammes d'uméclidinium et 25 microgrammes de vilantérol (sous forme de trifénatate).

Excipient à effet notoire

Chaque dose délivrée contient approximativement 24 mg de lactose (sous forme monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation, en récipient unidose (poudre pour inhalation)

Poudre blanche dans un inhalateur gris clair (ELLIPTA) avec un couvercle rouge et un compteur de doses.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ANORO ELLIPTA est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose maximale recommandée est de une inhalation une fois par jour.

ANORO ELLIPTA doit être administré tous les jours à la même heure afin de maintenir la bronchodilatation. En cas d'oubli d'une prise, l'administration suivante sera le lendemain, à l'heure habituelle.

Populations spécifiques
Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'utilisation d'ANORO ELLIPTA n'a pas été étudiée chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère et doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'ANORO ELLIPTA dans la population pédiatrique (enfants âgés de moins de 18 ans) dans l'indication BPCO.

Mode d'administration

Voie inhalée exclusivement.

Les instructions étape par étape de l'inhalateur 30 doses (quantité pour 30 jours) décrites ci-dessous s'appliquent également à l'inhalateur 7 doses (quantité pour 7 jours).

L'inhalateur ELLIPTA contient des doses préparées en récipient unidose et est prêt à l'emploi.

L'inhalateur est conditionné dans une barquette contenant un sachet dessiccant pour réduire l'humidité. Le sachet dessiccant doit être jeté, il ne doit être ni ouvert, ni avalé, ni inhalé. Le patient devra être informé qu'il ne doit ouvrir la barquette pour en sortir l'inhalateur que lorsqu'il est prêt à débuter son traitement.

Lorsque l'inhalateur est sorti pour la première fois de la barquette scellée, il est en position « fermé ». La date à partir de laquelle l'inhalateur ne doit plus être utilisé doit être inscrite sur l'étiquette de l'inhalateur dans l'espace prévu à cet effet. Cette date est déterminée à compter de 6 semaines après l'ouverture de la barquette. Après cette date, l'inhalateur ne doit plus être utilisé. La barquette peut être jetée dès sa première ouverture.

Si le couvercle du dispositif est ouvert puis refermé sans inhaler le médicament, la dose sera perdue. La dose perdue sera maintenue à l'intérieur de l'inhalateur, mais ne sera plus disponible pour l'inhalation.

Le surdosage accidentel, ou la prise d'une dose double, en une seule inhalation n'est pas possible avec ce médicament.

Instructions pour l'utilisation :

a) Préparer une dose

Le couvercle ne sera ouvert que lorsque le patient est prêt à inhaler une dose. L'inhalateur ne doit pas être secoué.

Faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic ». Le médicament est maintenant prêt à être inhalé et le compteur de dose affiche une dose en moins pour le confirmer.

Si l'inhalateur ne commence pas le décompte des doses dès le « clic », il ne délivrera pas de dose et devra être rapporté au pharmacien.

b) Comment prendre le médicament

Tenir l'inhalateur éloigné de la bouche et expirer autant que possible. Ne pas expirer dans l'inhalateur.

Serrer fermement les lèvres autour de l'embout buccal. La grille d'aération ne doit pas être bloquée avec les doigts.

- Inspirer profondément et régulièrement, puis retenir son souffle aussi longtemps que possible (pendant au moins 3-4 secondes).
- Retirer l'inhalateur de la bouche.
- Expirer lentement et doucement.

Il est possible de ne pas ressentir ni le produit ni son goût même si l'inhalateur est utilisé correctement.

L'embout buccal peut être nettoyé à l'aide d'un chiffon sec avant de fermer le couvercle.

c) Fermer l'inhalateur

Faire glisser le couvercle vers le haut jusqu'à ce qu'il couvre l'embout buccal.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Asthme

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un asthme, car il n'a pas été étudié chez ces patients.

Bronchospasme paradoxal

L'administration de l'association uméclidinium/vilantérol peut entraîner un bronchospasme paradoxal pouvant engager le pronostic vital du patient. En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement doit être immédiatement interrompu, et remplacé par un autre traitement si nécessaire.

Ne pas utiliser pour traiter un épisode aigu

L'uméclidinium/vilantérol n'est pas destiné à traiter un épisode aigu de bronchospasme.

Aggravation de la maladie

Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action pour soulager les symptômes indique une détérioration du contrôle de la maladie. En cas d'aggravation de la BPCO pendant le traitement par uméclidinium/vilantérol. L'état clinique du patient et son traitement de la BPCO devront être réévalués.

Effets cardiovasculaires

Des effets cardiovasculaires, tels que des arythmies cardiaques (par exemple, fibrillation auriculaire et tachycardie), peuvent être observés avec les antagonistes des récepteurs muscariniques et les sympathomimétiques, dont l'association uméclidinium/vilantérol (voir rubrique 4.8). Les patients présentant une pathologie cardiovasculaire non contrôlée et cliniquement pertinente ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, l'uméclidinium/vilantérol doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire sévère.

Activité anti-muscarinique

Du fait de son activité anti-muscarinique, l'association uméclidinium/vilantérol doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une rétention urinaire ou un glaucome à angle fermé.

Hypokaliémie

La prise d'agonistes des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques peut entraîner une hypokaliémie significative chez certains patients, et donc potentiellement, des effets indésirables cardiovasculaires. Dans la majorité des cas, la diminution de la kaliémie est transitoire et ne nécessite pas de supplémentation.

Dans les essais cliniques avec l'association uméclidinium/vilantérol, aucun effet cliniquement significatif lié à l'hypokaliémie n'a été observé aux doses usuelles recommandées. L'uméclidinium/vilantérol doit être utilisé avec précaution lorsqu'il est administré avec d'autres médicaments pouvant également entraîner une hypokaliémie (voir rubrique 4.5).

Hyperglycémie

La prise d'agonistes des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques peut entraîner une hyperglycémie transitoire chez certains patients.

Dans les essais cliniques conduits avec l'association uméclidinium/vilantérol, aucun effet cliniquement significatif sur la glycémie n'a été observé aux doses usuelles recommandées. Chez les patients diabétiques, la glycémie doit être étroitement surveillée lors de l'initiation du traitement par l'association uméclidinium/vilantérol.

Pathologies associées

L'association uméclidinium/vilantérol doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant des antécédents de troubles convulsions ou de thyrotoxicose, et chez les patients présentant une réactivité exagérée aux agonistes des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose (déficit total en lactase ou syndrome de malabsorption du glucose-galactose) ne doivent pas utiliser ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aux doses thérapeutiques, les interactions médicamenteuses cliniquement significatives induites par l'uméclidinium/vilantérol sont considérées comme peu probables compte tenu des faibles concentrations plasmatiques obtenues après une administration par voie inhalée.

Antagonistes bêta-adrénergiques

Les antagonistes bêta-adrénergiques peuvent diminuer ou antagoniser l'effet des agonistes bêta$_2$-adrénergiques, comme le vilantérol. Sauf en cas de nécessité absolue, l'utilisation concomitante des antagonistes bêta-adrénergiques sélectifs ou non sélectifs doit être évitée.

Interactions métaboliques ou avec les transporteurs

Le vilantérol est un substrat du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que : kétoconazole, clarithromycine, itraconazole, ritonavir, télithromycine) peut inhiber le métabolisme du vilantérol et augmenter l'exposition systémique à celui-ci. Chez des volontaires sains, l'administration concomitante du kétoconazole (400 mg) a augmenté l'ASC$_{(0\text{-}t)}$ et la C_{max} moyennes du vilantérol respectivement de 65 % et 22 %. L'augmentation de l'exposition au vilantérol n'a pas été associée à une augmentation des effets systémiques liés aux agonistes bêta-adrénergiques sur la fréquence cardiaque, la kaliémie ou l'intervalle QT (corrigé à l'aide de la méthode de Fridericia). La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de l'association uméclidinium/vilantérol avec du kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, en raison du risque d'augmentation de l'exposition systémique du vilantérol et de survenue d'effets indésirables. Le vérapamil, un inhibiteur modéré du CYP3A4, n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du vilantérol.

L'uméclidinium est un substrat du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). La pharmacocinétique de l'uméclidinium à l'état d'équilibre a été évaluée chez des volontaires sains déficients en CYP2D6 (métaboliseurs lents). Aucun effet n'a été observé sur l'ASC ou la C_{max} de l'uméclidinium administré à une dose 8 fois plus élevée. Une augmentation de l'ASC de l'uméclidinium d'un facteur de l'ordre de 1,3 a été observée à une dose 16 fois plus élevée, sans effet sur la C_{max}. Ces résultats permettent de conclure qu'aucune interaction cliniquement significative n'est attendue lorsque l'association uméclidinium/vilantérol est administrée de façon concomitante avec des inhibiteurs du CYP2D6 ou lorsqu'elle est administrée à des patients génétiquement déficients en activité CYP2D6 (métaboliseurs lents).

L'uméclidinium et le vilantérol sont des substrats du transporteur glycoprotéine P (P-gp). L'effet du vérapamil (240 mg une fois par jour), un inhibiteur modéré de la P-gp, sur la pharmacocinétique de l'uméclidinium et du vilantérol à l'état d'équilibre a été évalué chez des volontaires sains. Aucun effet du vérapamil n'a été observé sur la C_{max} de l'uméclidinium ou du vilantérol. Une augmentation de l'ASC de l'uméclidinium d'un facteur de l'ordre de 1,4 a été observée après administration du vérapamil sans que soit observé d'effet sur l'ASC du vilantérol. Ces résultats permettent de conclure qu'aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue lorsque l'association uméclidinium/vilantérol est administré de façon concomitante avec les inhibiteurs de la P-gp.

Autres anti-muscariniques et sympathomimétiques

L'administration concomitante de l'association uméclidinium/vilantérol avec d'autres antagonistes muscariniques de longue durée d'action, des agonistes bêta$_2$-adrénergiques de longue durée d'action ou des médicaments contenant un de ces agents n'a pas été étudiée. Elle n'est pas recommandée en raison de la potentialisation du risque de survenue des effets indésirables des antagonistes des récepteurs muscariniques ou des agonistes des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques inhalés (voir rubriques 4.4 et 4.9).

Hypokaliémie

L'effet hypokaliémiant possible des agonistes des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques peut être potentialisé par l'association avec un traitement hypokaliémiant à base de dérivés de la méthylxanthine, de corticostéroides ou de diurétiques non épargneurs de potassium ; par conséquent ces médicaments devront être utilisés avec précaution (voir rubrique 4.4).

Autres médicaments de la BPCO

Bien qu'aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'ait été conduite *in vivo*, l'association uméclidinium/vilantérol inhalé a été utilisée de façon concomitante avec d'autres médicaments de la BPCO, y compris des bronchodilatateurs sympathomimétiques de courte durée d'action et des corticoïdes inhalés, sans que soit mis en évidence d'interactions médicamenteuses.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation de l'uméclidinium/vilantérol chez les femmes enceintes. Des études effectuées chez l'animal avec des doses de vilantérol supérieures à celles utilisées en thérapeutique ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'administration de l'association uméclidinium/vilantérol aux femmes enceintes ne doit être envisagée que si les bénéfices attendus pour la mère justifient le risque éventuel pour le fœtus.

Allaitement

L'excrétion de l'uméclidinium ou du vilantérol dans le lait maternel n'est pas connu. Cependant, d'autres agonistes bêta$_2$-adrénergiques sont détectés dans le lait maternel. Le risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut pas être exclu. La décision d'interrompre soit l'allaitement soit le traitement par uméclidinium/vilantérol devra tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de l'association uméclidinium/vilantérol sur la fertilité chez l'être humain. Des études effectuées chez l'animal n'ont montré aucun effet de l'uméclidinium ou du vilantérol sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'association uméclidinium/vilantérol n'a aucun effet ou n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

L'effet indésirable le plus fréquemment signalé est la rhinopharyngite (9 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Le profil de tolérance d'ANORO ELLIPTA est basé sur l'expérience acquise avec l'association uméclidinium/ vilantérol et ses composants individuels, à partir du programme de développement clinique ayant inclus 6 855 patients atteints de BPCO et de la notification spontanée des effets indésirables. Au cours du programme de développement clinique, 2 354 patients ont reçu l'association uméclidinium/vilantérol une fois par jour dans les essais cliniques de phase III sur 24 semaines et plus, dont 1 296 patients ayant reçu la dose recommandée de 55/22 microgrammes dans les études sur 24 semaines, 832 patients ayant reçu une dose plus élevée de 113/22 microgrammes dans les études sur 24 semaines et 226 patients ayant reçu 113/22 microgrammes dans l'étude de 12 mois.

Les fréquences associées aux effets indésirables identifiés dans le tableau ci-dessous tiennent compte des taux d'incidence bruts observés dans le cadre de cinq études cliniques sur 24 semaines et dans l'étude de tolérance de 12 mois.

La fréquence des effets indésirables est définie selon les conventions suivantes : très fréquente (≥ 1/10) ; fréquente (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquente (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à <1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Infection urinaire Sinusite Rhinopharyngite Pharyngite Infection des voies respiratoire supérieures	Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité incluant : Eruption cutanée Anaphylaxie, angioedème et urticaire	 Peu fréquent Rare
Affections du système nerveux	Céphalée Tremblements Dysgueusie Vertiges	Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Indéterminé
Affections oculaires	Vision trouble Glaucome Augmentation de la pression intraoculaire Douleur oculaire	Rare Rare Rare Rare
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire Tachycardie supraventriculaire Rythme idioventriculaire accéléré Tachycardie Extrasystoles supraventriculaires Palpitations	Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux Douleur oro-pharyngée Dysphonie Bronchospasme paradoxal	Fréquent Fréquent Peu fréquent Rare
Affections gastro-intestinales	Constipation Bouche sèche	Fréquent Fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Spasmes musculaires	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire Dysurie Obstacle sous-vésical	Rare Rare Rare

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les effets potentiels d'un surdosage avec l'association uméclidinium/vilantérol sont l'apparition des signes et symptômes dus à l'action de ses composants individuels, qui sont les effets indésirables connus des antagonistes muscariniques inhalés (tels que : sécheresse buccale, troubles de l'accommodation visuelle et tachycardie) ou ceux observés en cas de surdosage avec les autres agonistes bêta$_2$-adrénergiques (tels que : troubles du rythme cardiaque, tremblements, maux de tête, palpitations, nausées, hyperglycémie et hypokaliémie).

En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique et doit être placé sous surveillance si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments des pathologies respiratoires obstructives, adrénergiques associés à des anticholinergiques incluant les associations triples avec corticoïdes, code ATC : R03AL03

Mécanisme d'action

L'association uméclidinium/vilantérol est constituée d'un antagoniste des récepteurs muscariniques de longue durée d'action et d'un agoniste des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques de longue durée d'action (LAMA/LABA) administrés par voie inhalée. Après inhalation, les deux composés exercent une action locale sur les voies aériennes induisant une bronchodilatation par des mécanismes d'action distincts.

Uméclidinium
L'uméclidinium est un antagoniste des récepteurs muscariniques (également appelé anticholinergique) de longue durée d'action. Ce dérivé de la quinuclidine agit sur de multiples sous-types de récepteurs muscariniques. L'uméclidinium exerce son activité bronchodilatatrice par inhibition compétitive de la liaison de l'acétylcholine aux récepteurs muscariniques au niveau des muscles lisses bronchiques. Les données *in vitro* ont mis en évidence une réversibilité lente au niveau du récepteur muscarinique M3 humain et une durée d'action prolongée *in vivo* lorsqu'il est administré directement dans les poumons, dans les modèles précliniques.

Vilantérol
Le vilantérol est un agoniste sélectif des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques de longue durée d'action (LABA).
L'activité pharmacologique des agonistes des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques, parmi lesquels le vilantérol, est au moins en partie liée à la stimulation de l'adénylate cyclase intracellulaire qui agit au niveau de la synthèse d'adénosine monophosphate cyclique-3',5' (AMP cyclique) à partir de l'adénosine triphosphate (ATP). L'augmentation de l'AMP cyclique entraîne une relaxation des muscles lisses bronchiques et une inhibition de la libération des médiateurs de l'hypersensibilité immédiate par diverses cellules, en particulier les mastocytes.

Effets pharmacodynamiques

Dans les études de phase III conduites sur une durée de 6 mois, l'association uméclidinium/vilantérol en une prise par jour a entraîné une amélioration cliniquement significative de la fonction pulmonaire par rapport au placebo (mesurée par le volume expiratoire maximal en 1 seconde [VEMS]) sur 24 heures. L'amélioration moyenne de 112 ml par rapport au placebo ($p<0,001$*) était mise en évidence 15 minutes après administration de la première dose. La moyenne des améliorations maximales du VEMS mesuré au cours des 6 premières heures après l'administration était de 224 ml par rapport au placebo ($p<0,001$*) à 24 semaines. Il n'a pas été mis en évidence de tachyphylaxie au cours de la durée d'administration d'ANORO ELLIPTA.

Électrophysiologie cardiaque
L'effet de l'association uméclidinium/vilantérol sur l'intervalle QT a été évalué dans une étude spécifique portant sur l'intervalle QT, contrôlée contre placebo et traitement actif (moxifloxacine) utilisant une administration quotidienne de l'association uméclidinium/vilantérol 113/22 microgrammes ou 500/100 microgrammes (soit huit fois la dose recommandée avec l'uméclidinium et quatre fois la dose recommandée avec le vilantérol , exprimée en dose unitaire) pendant 10 jours chez 103 volontaires sains. La différence moyenne maximale par rapport au placebo de l'allongement de l'intervalle QT corrigé (méthode de Fridericia, QT_cF), ajustée sur la valeur à l'inclusion était de 4,3 [IC 90 % : 2,2 ; 6,4] millisecondes 10 minutes après administration de la dose de 113/22 microgrammes d'uméclidinium/vilantérol, et de 8,2 [IC 90 % : 6,2 ; 10,2] millisecondes 30 minutes après administration de la dose de 500/100 microgrammes d'uméclidinium/vilantérol. Par conséquent, aucun potentiel pro-arythmique cliniquement significatif lié à un allongement de l'intervalle QT n'a été observé avec la dose de 113/22 microgrammes d'uméclidinium/ vilantérol.

Une augmentation dose-dépendante de la fréquence cardiaque a également été observée. La différence moyenne maximale par rapport au placebo de la fréquence cardiaque, ajustée sur la valeur à l'inclusion, était de 8,4 [IC 90 % : 7,0 ; 9,8] battements/minute 10 minutes après administration de 113/22 microgrammes, et de 20,3 [IC 90 % : 18,9 ; 21,7] battements/minute 10 minutes après administration de 500/100 microgrammes d'uméclidinium/vilantérol.

En outre, il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif sur le rythme cardiaque au cours d'un enregistrement Holter de 24 heures dans une étude conduite chez 53 patients atteints de BPCO, qui étaient traités avec l'association uméclidinium/vilantérol à la dose 55/22 microgrammes une fois par jour pendant 6 mois ; ni dans une autre étude conduite chez 55 patients traités à la dose de 113/22 microgrammes une fois par jour pendant 6 mois, ni dans l'étude incluant 226 patients traités à la dose de 113/22 microgrammes une fois par jour pendant 12 mois.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité clinique de l'association uméclidinium/vilantérol administré une fois par jour a été évaluée dans huit études cliniques de phase III

regroupant un total de 6835 patients adultes atteints de BPCO. 5618 patients sont issus de cinq études sur 6 mois (deux études contrôlées contre placebo et trois études contrôlées contre comparateur actif [tiotropium]). 655 patients sont issus de deux études de 3 mois évaluant la tolérance à l'effort/ la fonction pulmonaire et 562 patients sont issus d'une étude non contrôlée de 12 mois.

Effets sur la fonction pulmonaire
Plusieurs études ont montré que la prise d'ANORO ELLIPTA était associée à des améliorations de la fonction pulmonaire (définies par une modification du VEMS résiduel par rapport à l'inclusion). Dans une étude de phase III de 6 mois, ANORO ELLIPTA a entraîné des améliorations statistiquement significatives du VEMS résiduel (critère de jugement principal) à 24 semaines comparativement au placebo, et à chacun des composants administrés en monothérapie. De plus, ANORO ELLIPTA a entraîné des améliorations cliniquement et statistiquement significatives du VEMS résiduel par rapport au tiotropium dans deux des trois études contrôlées contre comparateur actif d'une durée de 6 mois, et des améliorations numériquement plus importantes par rapport au tiotropium dans la troisième étude contrôlée contre comparateur actif (voir tableau 1). Aucune atténuation de l'effet bronchodilatateur n'a été mise en évidence à l'issue de la durée de traitement.

Résultats sur les symptômes
Dyspnée :
La prise d'ANORO ELLIPTA a entraîné une diminution cliniquement et statistiquement significative de la dyspnée évaluée par une augmentation du score focal TDI à 24 semaines (critère d'évaluation secondaire) par rapport au placebo (voir tableau 1). Les améliorations du score focal TDI comparativement à chaque composant administré en monothérapie et au tiotropium n'étaient pas statistiquement significatives (voir tableau 1).

La proportion de patients ayant répondu en atteignant au moins la différence minimale cliniquement importante (DMCI) d'1 unité du score focal du TDI à 24 semaines était plus élevée avec ANORO ELLIPTA (58 %) qu'avec le placebo (41 %) et qu'avec chacun des composants en monothérapie (53 % pour l'uméclidinium et 51 % pour le vilantérol).

Qualité de vie liée à la santé :
ANORO ELLIPTA a également entraîné une amélioration de la qualité de vie liée à la santé mesurée par le questionnaire SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) ; une diminution du score SGRQ total a été observée à 24 semaines comparativement au placebo et à chacun des composants administré en monothérapie (voir tableau 1). ANORO ELLIPTA a montré une diminution statistiquement significative du score SGRQ total comparativement au tiotropium dans une des trois études contrôlées avec comparateur actif (voir tableau 1).

La proportion de patients ayant répondu en atteignant au moins la DMCI du score SGRQ (défini par une diminution de 4 unités par rapport au score initial) à 24 semaines était supérieure pour ANORO ELLIPTA (49 %) comparativement au placebo (34 %) et à chacun des composants administré en monothérapie (44 % pour l'uméclidinium et 48 % pour le vilantérol). Dans une étude avec comparateur actif, un pourcentage plus élevé de patients recevant ANORO ELLIPTA a obtenu une amélioration cliniquement pertinente du score SGRQ à la semaine 24 (53 %) comparativement au tiotropium (46 %). Dans les deux autres études contrôlées contre comparateur actif, une proportion identique de patients a atteint au moins la DMCI avec ANORO ELLIPTA et tiotropium ; 49 % et 54 % pour la dose de 55 microgrammes/22 microgrammes d'ANORO ELLIPTA et 52 % et 55 % pour le tiotropium.

Utilisation de médicaments dits "de secours"
Une diminution de l'utilisation de salbutamol utilisé comme médicament de secours pendant les semaines 1 à 24 par rapport aux données recueillies en début d'étude, a été observée dans le groupe traité par ANORO ELLIPTA comparativement aux groupes placebo et uméclidinium (voir tableau 1). Une augmentation de la proportion de jours sans recours au médicament de secours (en moyenne 11,1 %) a été observée dans le groupe ANORO ELLIPTA, alors qu'une diminution était observée dans le groupe placebo (en moyenne 0,9 %).

Dans les trois études de 6 mois contre comparateur actif, ANORO ELLIPTA a entraîné une diminution de l'utilisation du salbutamol en tant que médicament de secours comparativement au tiotropium avec des réductions statistiquement significatives observées dans deux de ces études (voir tableau 1). ANORO ELLIPTA a également été associé à une plus forte augmentation de la proportion de jours sans recours au médicament de secours, par rapport aux données recueillies en début d'étude dans les trois études (moyenne comprise entre 17,6 % et 21,5 %), comparativement au tiotropium (moyenne comprise entre 11,7 % et 13,4 %).

Tableau 1. Résultats sur la fonction pulmonaire, les symptômes et la qualité de vie à la semaine 24

Comparaison de traitements avec ANORO ELLIPTA 55/22 µg	Différence entre les traitements[1] (Intervalles de confiance de 95 %, valeur p)			
	VEMS résiduel (ml)	TDI Score focal	SGRQ Score total	Utilisation de médicaments dits "de secours"[3]
ANORO ELLIPTA (N=413) versus Placebo (N=280)	167 (128 ; 207) < 0,001	1,2 (0,7 ; 1,7) < 0,001	-5,51 (-7,88 ; -3,13) < 0,001*	-0,8 (-1,3 ; -0,3) 0,001*
ANORO ELLIPTA (N=413) versus Uméclidinium 55 µg (N=418)	52 (17 ; 87) 0,004	0,3 (-0,2 ; 0,7) 0,244	-0,82 (-2,90 ; 1,27) 0,441	-0,6 (-1,0 ; -0,1) 0,014*
ANORO ELLIPTA (N=413) versus Vilantérol 22 µg (N=421)	95 (60 ; 130) <0,001	0,4 (-0,1 ; 0,8) 0,117	-0,32 (-2,41 ; 1,78) 0,767	0,1 (-0,3 ; 0,5) 0,675
ANORO ELLIPTA (N=454) versus tiotropium 18 µg (N=451) (Etude ZEP117115)	112 (81 ; 144) <0,001	n/e	-2,10 (-3,61 ; -0,59) 0,006	-0,5 (-0,7 ; -0,2) < 0,001
ANORO ELLIPTA (N=207) versus tiotropium 18 µg (N=203) (Etude DB2113360)	90 (39 ; 141) <0,001	0,1[2] (-0,4 ; 0,5) 0,817	0,75 (-2,12 ; 3,63) 0,607	-0,7 (-1,2 ; -0,1) 0,022
ANORO ELLIPTA (N=217) versus tiotropium 18 µg (N=215) (Etude DB2113374)	60 (10 ; 109) 0,018*		-0,17 (-2,85 ; 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2 ; 0,0) 0,069

N= effectif de la population en intention de traiter
µg = microgrammes
n/e = non évalué

1. Moyenne des moindres carrés
2. Données regroupées issues des études DB2113360 et DB2113374
3. Différence dans la moyenne du nombre de bouffées par jour sur la période des semaines 1 à 24

Une dose plus élevée de l'association uméclidinium/vilantérol (113/22 microgrammes) a également été étudiée dans une étude clinique contrôlée contre placebo et dans deux des trois études contrôlées contre traitement actif sur 24 semaines. Les résultats étaient similaires à ceux obtenus pour cette dose d'ANORO ELLIPTA et fournissent des données supplémentaires concernant l'efficacité d'ANORO ELLIPTA.

Exacerbations de la BPCO
Dans l'étude de 24 semaines contrôlée contre placebo chez des patients présentant une BPCO symptomatique, ANORO ELLIPTA a réduit de 50% le risque d'exacerbation modérée/sévère de la BPCO comparativement au placebo (analyse du délai de survenue de la première exacerbation ; rapport de risque (Hazard Ratio) de 0,5 ; IC 95% : [0,3 0,8], (p=0,004*) ; de 20 % par rapport à l'uméclidinium : HR = 0,8 ; IC 95% : [0,5 1,3], (p=0,391) ; et de 30 % comparativement au vilantérol : HR = 0,7 ; IC 95% : [0.4 1,1], (p=0,121). Dans les trois études avec comparateur actif chez des patients présentant une BPCO symptomatique, le risque d'exacerbation modérée/sévère de la BPCO a été diminué de 50 % par rapport au tiotropium dans une étude (HR = 0,5 ; IC 95% : [0,3 1], (p=0,044). Dans les deux autres études, le risque d'exacerbation modérée/sévère de la BPCO a été augmenté de 20 % et de 90 % (HR = 1.2 ; IC 95% : [0,5 2,6], (p=0,709) et (HR = 1.9 ; IC 95% : [1 3,6], (p=0,0.062). Ces études n'étaient pas conçues pour juger de l'effet des traitements sur les exacerbations de la BPCO et les patients étaient sortis de l'étude en cas d'exacerbation.

Etudes d'efficacité
Dans une étude randomisée en double aveugle de 52 semaines (CTT116855, IMPACT) incluant 10 355 patients adultes présentant une BPCO symptomatique ayant présenté au moins une exacerbation modérée ou sévère au cours des 12 mois précédents ont été randomisés (1 : 2 : 2) pour recevoir uméclidinium/vilantérol (UMEC/VI 55/22 microgrammes), furoate de fluticasone/uméclidinium/vilantérol (FF/UMEC/VI 92/55/22 microgrammes), ou furoate de fluticasone/vilantérol (FF/VI 92/22 microgrammes) administré une fois par jour en une inhalation unique. Le critère d'évaluation principal était le taux annuel d'exacerbations modérées à sévères sous traitement chez les sujets traités par l'association FF / UMEC / VI par rapport à l'association FF / VI et UMEC/VI. Le taux annuel moyen d'exacerbation était respectivement de 0,91, 1,07 et 1.21 pour l'association FF / UMEC / VI, l'association FF / VI et l'association UMEC/VI.

La comparaison de l'association FF/UMEC/VI à FF/VI et UMEC/VI a montré une diminution statistiquement significative de 14,8% du risque de survenue d'exacerbation modérée à sévère (analyse du délai de survenue de la première exacerbation) (HR = 0,85 ; IC 95% : [0,80 0,91], (p<0,001) et de 16% (HR = 0,84 ; IC 95% : [0,78 0,91], (p<0,001) respectivement.

Tolérance à l'effort et volume pulmonaire
ANORO ELLIPTA 55/22 microgrammes a amélioré la tolérance à l'effort évaluée par un test d'endurance sur tapis roulant, dans une étude clinique, mais pas dans l'autre, comparativement au placebo, et a amélioré les mesures du volume pulmonaire comparativement au placebo dans les deux études, chez des patients adultes atteints de BPCO avec hyperinflation (capacité résiduelle fonctionnelle [CRF] >120 %). Dans la première étude, ANORO ELLIPTA 55/22 microgrammes a entraîné une amélioration statistiquement et cliniquement significative (basée sur la différence minimale

cliniquement importante (DMCI) comprise entre 45 et 85 secondes) par rapport au placebo en termes de durée d'effort 3 heures après l'administration du traitement à la 12ème semaine (69,4 secondes [p=0,003]). Une amélioration de la durée d'endurance à l'effort par rapport au placebo a été observée au Jour 2 et s'est maintenue à 6 semaines et à 12 semaines. Dans la deuxième étude, la différence des durées d'endurance à l'effort entre ANORO ELLIPTA 55/22 microgrammes et le placebo était de 21,9 secondes (p=0,234) à la semaine 12.

Dans la première étude, ANORO ELLIPTA 55/22 microgrammes a également démontré une amélioration statistiquement significative comparativement au placebo en terme de variation à 12 semaines par rapport à l'inclusion des volumes pulmonaires mesurés en résiduel et 3 heures après administration (capacité inspiratoire : 237 ml et 316 ml respectivement, volume résiduel : -466 ml et -643 ml respectivement et capacité fonctionnelle résiduelle : -351 ml et -522 ml respectivement ; dans tous les cas, p<0,001). Dans la deuxième étude, ANORO ELLIPTA 55/22 microgrammes a entraîné des améliorations comparativement au placebo en terme de variation à 12 semaines par rapport à l'inclusion des volumes pulmonaires mesurés en résiduel et 3 heures après administration (capacité inspiratoire : 198 ml et 238 ml respectivement, volume résiduel : -295 ml et -351 ml respectivement et capacité fonctionnelle résiduelle : -238 ml et -302 ml respectivement ; dans tous les cas, p<0,001*).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ANORO ELLIPTA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Lorsque l'uméclidinium et le vilantérol ont été administrés en association par voie inhalée, les propriétés pharmacocinétiques de chaque composant étaient similaires à celles observées lorsque chaque substance était administrée séparément. Les résultats des études de pharmacocinétique peuvent donc être interprétés pour chaque composant individuellement.

Absorption

Uméclidinium
Après administration par voie inhalée d'uméclidinium à des volontaires sains, la C_{max} a été atteinte en 5 à 15 minutes. La biodisponibilité absolue de l'uméclidinium inhalé était en moyenne de 13 % de la dose, l'absorption orale étant négligeable. Après administration réitérée de doses d'uméclidinium par voie inhalée, l'état d'équilibre a été atteint en 7 à 10 jours, avec une accumulation suivant un facteur de 1,5 à 1,8.

Vilantérol
Après administration par voie inhalée de vilantérol à des volontaires sains, la C_{max} a été atteinte en 5 à 15 minutes. La biodisponibilité absolue du vilantérol inhalé était de 27 %, l'absorption orale étant négligeable. Après administration réitérée de doses de vilantérol par voie inhalée, l'état d'équilibre a été atteint en 6 jours, avec une accumulation suivant un facteur de 2,4.

Distribution

Uméclidinium
Après administration intraveineuse à des volontaires sains, le volume moyen de distribution était de 86 litres. *In vitro*, la liaison aux protéines plasmatiques humaines était en moyenne de 89 %.

Vilantérol
Après administration intraveineuse à des volontaires sains, le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre était de 165 litres. Le vilantérol est faiblement lié aux globules rouges. *In vitro*, la liaison aux protéines plasmatiques humaines était en moyenne de 94 %.

Biotransformation

Uméclidinium
Des études *in vitro* ont montré que l'uméclidinium est principalement métabolisé par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) et qu'il est un substrat de la glycoprotéine P de transport (P-gp). L'uméclidinium est principalement métabolisé par oxydation (hydroxylation, O-désalkylation), puis par conjugaison (glucuroconjugaison, etc.), aboutissant à la formation de plusieurs métabolites dont l'activité pharmacologique est réduite ou non établie. L'exposition systémique aux métabolites est faible.

Vilantérol
Des études *in vitro* ont montré que le vilantérol est principalement métabolisé par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et qu'il est un substrat de la glycoprotéine P de transport (P-gp). Le vilantérol est principalement métabolisé par O-désalkylation, aboutissant à la formation de plusieurs métabolites dont l'activité agoniste $bêta_1$ et $bêta_2$-adrénergique est significativement réduite. Les profils métaboliques plasmatiques établis après l'administration orale du vilantérol radiomarqué chez l'homme ont mis en évidence un effet de premier passage hépatique important. L'exposition systémique aux métabolites est faible.

Élimination

Uméclidinium
La clairance plasmatique, après administration intraveineuse, était de 151 litres/heure. Après administration intraveineuse, environ 58 % de la dose radiomarquée administrée (ou 73 % de la radioactivité récupérée) étaient éliminés dans les fèces, environ 192 heures après l'administration. L'élimination urinaire représentait 22 % de la dose radiomarquée administrée, environ 168 heures après l'administration (soit 27 % de la radioactivité récupérée). L'excrétion de dérivés dans les fèces après administration intraveineuse reflétait une sécrétion biliaire. Après administration orale à des volontaires sains de sexe masculin, la radioactivité était principalement éliminée dans les fèces (92 % de la dose radiomarquée administrée ou 99 % de la radioactivité récupérée), environ 168 heures après l'administration. Moins de 1 % de la dose administrée par voie orale (1 % de la radioactivité récupérée) était éliminé dans l'urine, suggérant une absorption négligeable après administration orale. Chez les volontaires sains, la demi-vie d'élimination plasmatique de l'uméclidinium était en moyenne de 19 heures après administration par voie inhalée pendant 10 jours, 3 à 4 % étant éliminés sous forme inchangée dans l'urine à l'état d'équilibre.

Vilantérol
La clairance plasmatique du vilantérol, après administration intraveineuse, était de 108 litres/heure. Après administration orale du vilantérol

radiomarqué, 70 % de la substance radiomarquée étaient retrouvés dans l'urine et 30 % dans les fèces. Le vilantérol est éliminé principalement par le métabolisme, puis par l'excrétion des métabolites dans l'urine et dans les fèces. La demi-vie d'élimination plasmatique du vilantérol était en moyenne de 11 heures après administration par voie inhalée pendant 10 jours.

Populations spécifiques

Patients âgés
Une analyse de pharmacocinétique de population a montré que la pharmacocinétique de l'uméclidinium et du vilantérol était comparable chez les patients atteints de BPCO âgés de 65 ans et plus, et chez ceux âgés de moins de 65 ans.

Insuffisance rénale
Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère aucune augmentation de l'exposition systémique à l'uméclidinium ou au vilantérol (C_{max} et ASC) n'a été mise en évidence après administration de l'association uméclidinium/vilantérol, avec une dose d'uméclidinium double de celle recommandée et avec la dose recommandée de vilantérol. La liaison aux protéines n'a pas été modifiée chez les patients insuffisants rénaux sévères comparativement aux volontaires sains.

Insuffisance hépatique
Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Classe Child-Pugh B), aucune augmentation de l'exposition systémique à l'uméclidinium ou au vilantérol (C_{max} et ASC) n'a été mise en évidence après administration de l'association uméclidinium/vilantérol, avec une dose d'uméclidinium double de celle recommandée et avec la dose recommandée de vilantérol. La liaison aux protéines n'a pas été modifiée chez les patients insuffisants hépatiques modérés comparativement aux volontaires sains. L'association uméclidinium/vilantérol n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Autres populations spécifiques
Une analyse de pharmacocinétique de population a montré qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de l'uméclidinium en fonction de l'âge, de la race, du sexe, de l'utilisation de corticoïdes inhalés ou du poids. Une étude conduite chez des métaboliseurs lents du CYP 2D6 n'a pas mis en évidence d'effet cliniquement significatif du polymorphisme génétique du CYP 2D6 sur l'exposition systémique à l'uméclidinium.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les résultats des études non-cliniques réalisées avec l'uméclidinium et le vilantérol, seuls ou en association, sont liés à l'action pharmacologique principale respectivement des antimuscariniques ou des agonistes bêta$_2$-adrénergiques et/ou à l'irritation locale. Les données ci-dessous correspondent à des études effectuées avec les substances seules.

Génotoxicité et cancérogénèse

L'uméclidinium n'est pas génotoxique dans une batterie standard de tests de génotoxicité et il n'a pas montré de potentiel cancérogène dans des études de toxicité par inhalation conduites chez la souris et le rat durant toute leur vie, à des expositions respectivement ≥ 26 ou ≥ 22 fois l'exposition clinique humaine à une dose de 55 microgrammes d'uméclidinium sur la base de l'ASC, respectivement.

Dans les études de génotoxicité, le vilantérol (sous forme alpha-phénylcinnamate) et l'acide triphénylacétique n'étaient pas génotoxiques, ce qui indique que le vilantérol (sous forme de trifenatate) ne comporte pas de risque de génotoxicité pour l'homme. Comme observé dans les études de toxicité par inhalation et réalisée pendant toute la durée de la vie avec d'autres agonistes des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques, le trifenatate de vilantérol a provoqué des effets prolifératifs sur le système reproducteur du rat et de la souris femelles et sur l'hypophyse du rat. Aucune augmentation de l'incidence de tumeurs n'a été observée chez le rat ou la souris avec des expositions respectivement 0,5 ou 13 fois supérieures à l'exposition clinique humaine à une dose de 22 microgrammes de vilantérol sur la base de l'ASC.

Toxicité sur la reproduction

L'uméclidinium n'a pas montré de potentiel tératogène chez les rats ou les lapins. Dans une étude pré- et post-natale chez le rat, une administration sous-cutanée d'uméclidinium a provoqué une diminution du gain de poids maternel et de la consommation de nourriture ainsi qu'une légère diminution du poids chez les petits nés de mères traitées à la dose de 180 microgrammes/kg/jour (environ 80 fois supérieure à l'exposition clinique humaine à une dose de 55 microgrammes d'uméclidinium sur la base de l'ASC).

Le vilantérol n'a pas induit d'effet tératogène chez le rat. Dans des études de toxicité par inhalation menées chez le lapin, le vilantérol a induit des effets similaires à ceux observés avec d'autres agonistes des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques (fente palatine, paupières ouvertes, fusion de sternèbres et flexion/rotation anormale des membres) à une exposition 6 fois supérieure à l'exposition clinique humaine sur la base de l'ASC. Après administration sous-cutanée, aucun effet n'a été observé avec une exposition 36 fois supérieure à l'exposition clinique humaine de 22 microgrammes de vilantérol sur la base de l'ASC.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Durée de conservation après ouverture de la barquette : 6 semaines.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Si l'inhalateur est conservé dans un réfrigérateur, il doit rester à température ambiante pendant au moins une heure avant utilisation.

Conserver l'inhalateur dans la barquette scellée afin de le protéger de l'humidité et ne le retirer qu'au moment de la première utilisation.

Inscrire sur l'étiquette de l'inhalateur dans l'espace prévu à cet effet, la date à partir de laquelle l'inhalateur ne doit plus être utilisé. La date doit être inscrite lors de l'ouverture de la barquette pour la première utilisation de l'inhalateur.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'inhalateur ELLIPTA est constitué d'un corps gris clair, d'un couvercle rouge et d'un compteur de doses, il est conditionné dans une barquette en aluminium contenant un sachet dessiccant de gel de silice. La barquette est scellée avec un opercule détachable.

L'inhalateur est un dispositif constitué de divers composés en polypropylène, polyéthylène à haute densité, polyoxyméthylène, téréphtalate de polybutylène, acrylonitrile butadiène styrène, polycarbonate et en acier inoxydable.

L'inhalateur contient deux plaquettes thermoformées en feuilles d'aluminium laminées de 7 ou 30 doses.

Boîtes contenant 1 inhalateur de 7 ou 30 doses.
Conditionnement multiple de 90 doses (3 inhalateurs de 30 doses).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande
D24 YK 11

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/898/001
EU/1/14/898/002
EU/1/14/898/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 Mai 2014
Date du dernier renouvellement : 15 Janvier 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

28 juillet 2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

*Une analyse statistique hiérarchisée a été utilisée dans cette étude et cette comparaison a été effectuée après une comparaison n'ayant pas atteint le seuil de significativité statistique. Par conséquent, aucune conclusion ne peut être tirée quant à la significativité statistique de cette comparaison.