



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

FUROATE DE FLUTICASONE (Arnuity Ellipta — GlaxoSmithKline inc.) Indication : l'asthme

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) recommande d'inscrire le furoate de fluticasone (FF) sur la liste des médicaments assurés dans le traitement d'entretien, à raison d'une prise quotidienne, de l'asthme bronchique sensible aux stéroïdes chez les patients âgés de 12 ans ou plus, sous réserve de la condition ci-dessous :

Condition

- Le coût du FF pour le régime d'assurance médicaments ne saurait dépasser le coût du corticostéroïde en inhalation (CSI) le moins cher remboursé par le régime.

Motifs de la recommandation :

- Quatre essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) et à double insu démontrent que le FF est supérieur au placebo et un ECR démontre qu'il est non inférieur au propionate de fluticasone (PF) dans l'amélioration de la fonction pulmonaire de personnes atteintes d'asthme grave.
- Au prix indiqué (██████████), le FF coûte moins cher que le PF aux doses comparables (1,38 \$ à 2,14 \$ par jour). Selon la dose et le produit, le FF revient moins cher, au même prix ou plus cher que les autres CSI (0,31 \$ à 2,75 \$).

Contexte :

Le FF est un corticostéroïde aux propriétés anti-inflammatoires qui prend la forme d'une poudre sèche pour inhalation par la voie orale à l'aide d'un inhalateur de type nouveau. À la posologie recommandée d'une dose quotidienne de 100 µg à 200 µg par jour, le FF est indiqué dans le traitement d'entretien de l'asthme bronchique sensible aux stéroïdes chez les personnes de 12 ans ou plus.

Résumé des éléments pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : l'examen méthodique d'ECR et d'études pivots sur le fluticasone, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations

Programme commun d'évaluation des médicaments

de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes atteintes d'asthme.

Observations de patients

La Société canadienne de l'asthme et le groupe National Asthma Patient Alliance ont répondu ensemble à la demande de rétroaction du PCEM. Ils ont collecté l'information par un sondage en ligne destiné aux patients et à leurs aidants. Voici le résumé de l'information transmise par ces groupes de patients :

- L'asthme a des répercussions sur nombre d'aspects de la vie des patients; la maladie peut empêcher les patients de participer à des activités physiques, causer des troubles du sommeil et de l'absentéisme au travail ou à l'école, et générer du stress lié à la stigmatisation ainsi que de l'inquiétude quant à la tâche imposée aux aidants.
- Les aspects du traitement de l'asthme qui revêtent de l'importance pour les patients sont la nécessité de maîtriser les symptômes et de limiter les poussées de la maladie, la fréquence d'administration des médicaments et le coût du traitement.
- Les patients ont expérimenté une gamme d'options thérapeutiques, mais ils estiment qu'il y a toujours un important besoin à combler pour ce qui est des médicaments qui pourraient effectivement maîtriser les symptômes avec un minimum d'effets indésirables.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM porte sur cinq ECR comparatifs avec traitement de référence, à double insu et à groupes parallèles : FFA-687 (N = 601), HZA-827 (N = 610), HZA-829 (N = 587), FFA-059 (343) et FFA-496 (N = 239). Ces études comparent le FF à lui-même à diverses doses, au PF, à l'association de furoate de fluticasone et de vilantérol (FF/VI) et au placebo du point de vue de l'efficacité. L'étude HZA-829 évalue la non-infériorité du FF à la dose de 200 µg par jour comparativement au PF à la dose de 500 µg deux fois par jour. D'une étude à une autre, les participants diffèrent sous l'angle de leurs antécédents de traitement médicamenteux de l'asthme.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a pris en considération ceux que voici :

- Le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) — volume d'air expiré pendant la première seconde d'une expiration forcée faisant suite à une inspiration forcée.
- Le débit expiratoire de pointe (DEP) — vitesse maximale à laquelle l'air peut être expulsé du poumon au cours d'une expiration forcée commençant alors que les poumons sont gonflés au maximum.
- La qualité de vie selon le questionnaire Asthma Quality of Life qui s'adresse aux personnes âgées de 12 ans ou plus (AQLQ +12) — questionnaire sur la qualité de vie adapté à la maladie, que remplit le patient. Il comporte 32 questions regroupées en quatre volets : les symptômes, les contraintes dans l'exécution des activités, l'état émotionnel et les déclencheurs environnementaux.
- Le nombre de jours sans asthme et le nombre de jours sans médicaments de secours.

La variation du VEMS minimal en soirée, mesuré avant l'utilisation d'un bronchodilatateur ou une dose du médicament à l'étude, constitue le principal résultat d'intérêt des études.

Les études HZA-827 et HZA-829 se penchent également sur la moyenne pondérée d'une série de mesures précises du VEMS en tant qu'autre principal résultat d'intérêt.

Efficacité

- Dans les études FFA-687 et FFA-059, le FF aux doses de 100 µg et de 200 µg se traduit par une augmentation statistiquement significative du nombre de jours sans symptômes comparativement au placebo; toutefois, la différence entre le FF à la dose de 100 µg et le placebo n'est pas statistiquement significative dans l'étude HZA-827. Le traitement par l'association FF/VI procure plus de jours sans symptômes que le traitement par le FF. Les différences moyennes entre les groupes d'intervention vont comme suit :
 - FF 100 µg contre placebo : 20,2 jours ($P < 0,001$) dans l'étude FFA-687, 5,8 jours ($P = 0,055$) dans l'étude HZA-827 et 8,9 jours ($P = 0,025$) dans l'étude FFA-059.
 - FF 200 µg contre placebo : 13,2 jours ($P < 0,004$) dans l'étude FFA-687.
 - FF 100 µg contre FF/VI 100 µg/25 µg : -12,1 jours ($P = 0,001$) dans l'étude HZA-827.
 - FF 200 µg contre FF/VI 200 µg/25 µg : -8,4 jours ($P = 0,01$) dans l'étude HZA-829.
- Dans l'étude FFA-687, le FF à la dose de 200 µg est non inférieur au PF du point de vue de l'amélioration du VEMS. Aux deux doses, le FF produit une amélioration du VEMS statistiquement significative comparativement au placebo. L'association FF/VI, aux deux doses, amène une amélioration du VEMS statistiquement significative par comparaison avec le FF. Les différences moyennes entre les groupes d'intervention vont comme suit :
 - FF 100 µg contre placebo : 0,20 l ($P < 0,001$) dans l'étude FFA-687, 0,136 l ($P = 0,002$) dans l'étude HZA-827 et 0,15 l ($P = 0,009$) dans l'étude FFA-059.
 - FF 200 µg contre placebo : 0,23 l ($P < 0,001$) dans l'étude FFA-687.
 - FF 200 µg contre PF 500 µg : 0,018 l (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -0,066 à 0,102) dans l'étude HZA-829.
 - FF 100 µg contre FF/VI 100 µg/25 µg : -0,04 ($P = 0,405$) dans l'étude HZA-827.
 - FF 200 µg contre FF/VI 200 µg/25 µg : -0,19 ($P < 0,001$) dans l'étude HZA-829.
- Comparativement au placebo, le FF produit une amélioration du DEP statistiquement significative dans les études FFA-687 et HZA-827, mais pas dans l'étude FFA-059. La variation du DEP est statistiquement plus grande avec l'association FF/VI qu'avec le FF. Les différences moyennes entre les groupes vont comme suit :
 - FF 100 µg contre placebo : 16,1 l/min ($P = 0,005$) dans l'étude FFA-687, 15,9 l/min ($P < 0,001$) dans l'étude HZA-827 et 2,8 l/min ($P = 0,564$) dans l'étude FFA-059.
 - FF 200 µg contre placebo : 21,7 l/min ($P < 0,001$) dans l'étude FFA-687.
 - FF 200 µg contre FF 100 µg : -1,3 l/min (IC à 95 % de -7,8 à 10,4) dans l'étude HZA-496.
 - FF 100 µg contre FF/VI 100 µg/25 µg : -12,3 l/min ($P = 0,001$) dans l'étude HZA-827.
 - FF 200 µg contre FF/VI 200 µg/25 µg : -30,7 l/min ($P < 0,001$) dans l'étude HZA-829.
- Les essais cliniques considérés ensemble, les résultats au sujet du questionnaire AQLQ + 12 sont disparates. Le FF à la dose de 100 µg est associé à une amélioration statistiquement significative comparativement au placebo dans l'essai FFA-059, mais pas dans l'essai HZA-827. L'association FF/VI est statistiquement supérieure au FF dans l'essai HZA-827, mais pas dans l'essai HZA-829. Les différences moyennes de variation du score initial du questionnaire AQLQ + 12 vont comme suit :

- FF 100 µg contre placebo : 0,15 ($P = 0,073$) dans l'essai HZA-827 et 0,33 ($P = 0,007$) dans l'essai FFA-059.
- FF 100 µg contre FF/VI 100 µg/25 µg : -0,15 ($P = 0,059$) dans l'essai HZA-827.
- FF 200 µg contre FF/VI 200 µg/25 µg : -0,05 ($P = 0,59$) dans l'essai HZA-829.
- Dans tous les groupes d'intervention des études examinées ici, on note une augmentation du pourcentage de jours sans médicaments de secours dans la période à l'étude. Le FF aux doses de 100 µg et de 200 µg produit une hausse statistiquement significative du pourcentage de jours sans médicaments de secours. Le pourcentage de jours sans médicaments de secours est plus grand avec l'association FF/VI qu'avec le FF.
 - FF 100 µg contre placebo : 18,9 ($P < 0,001$) dans l'étude FFA-687, 8,7 ($P = 0,007$) dans l'étude HZA-827 et 14,8 ($P < 0,001$) dans l'étude FFA-059.
 - FF 200 µg contre placebo : 10,1 ($P = 0,031$) dans l'étude FFA-687.
 - FF 100 µg contre FF/VI 100 µg/25 µg : -10,6 ($P < 0,001$) dans l'étude HZA-827.
 - FF 200 µg contre FF/VI 200 µg/25 µg : -11,7 ($P < 0,001$) dans l'étude HZA-829.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Les proportions de patients ayant subi un incident indésirable grave à tout le moins vont comme suit :
 - FFA-687 : FF 100 µg, 1 %; FF 200 µg, 0 %; PF 100 µg, 2 %; placebo, 0 %.
 - HZA-827 : FF 100 µg, < 1 %; FF/VI 100 µg/25 µg, 0 %; placebo, 0 %.
 - HZA-829 : FF 200 µg, < 1 %; FF/VI 200 µg/25 µg, 3 %; PF 500 µg, 1 %.
- Les incidents indésirables les plus fréquents sont la bronchite (0 % à 12 %), la céphalée (4 % à 13 %) et la rhinopharyngite (1 % à 20 %). Les taux d'incidents indésirables avec le FF sont semblables à ceux avec les autres traitements de référence. Les proportions de patients ayant subi un incident indésirable à tout le moins vont comme suit :
 - FFA-687 : FF 100 µg, 32 %; FF 200 µg, 28 %; PF 100 µg, 34 %; placebo (26 %).
 - HZA-827 : FF 100 µg, 25 %; FF/VI 100 µg/25 µg, 29 %; placebo, 21 %.
 - HZA-829 : FF 200 µg, 46 %; FF/VI 200 µg/25 µg, 47 %; PF 500 µg, 50 %.
 - FFA-059 : FF 100 µg, 53 %; PF 250 µg, 42 %; placebo, 40 %.
- Les proportions de patients ayant cessé le traitement prématurément en raison d'effets indésirables vont comme suit :
 - FFA-687 : FF 100 µg, 2 %; FF 200 µg, 1 %; PF 100 µg, 2 %; placebo, 0 %.
 - HZA-827 : FF 100 µg, 0 %; FF/VI 100 µg/25 µg, < 1 %; placebo, < 1 %.
 - HZA-829 : FF 200 µg, 2 %; FF/VI 200 µg/25 µg, 4 %; PF 500 µg, 1 %.
 - FFA-059 : FF 100 µg, 3 %; PF 250 µg, 3 %; placebo, 2 %.

Coût et rentabilité

La comparaison de coûts du fabricant oppose le FF au PF et à des CSI regroupés (PF, cyclésonide, furoate de mométasone, budésonide [BUD] et béclométasone), correspondant à une moyenne pondérée de demandes de remboursement, dans un horizon temporel d'un an. Plus précisément, le fabricant compare le FF à la dose de 100 µg par jour au PF à la dose de 250 µg deux fois par jour et à la moyenne pondérée de demandes de remboursement de CSI à dose basse ou à dose moyenne en monothérapie, et il compare le FF à la dose de 200 µg par jour au PF à la dose de 500 µg deux fois par jour et à la moyenne pondérée de demandes de remboursement de CSI à dose élevée en monothérapie. Le fabricant postule que le FF et le PF

Programme commun d'évaluation des médicaments

sont comparables des points de vue de l'efficacité clinique et des effets néfastes, en s'appuyant sur des essais cliniques parrainés par lui (FFA-059 et HZA-829), et que le FF et les CSI en monothérapie le sont également sur la foi d'un examen méthodique publié.

Le PCEM a relevé des aspects de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant qui en limitent la portée :

- L'absence de preuves issues de comparaisons directes entre le FF à la dose de 100 µg par jour et le PF à la dose de 250 µg deux fois par jour.
- L'hypothèse de non-infériorité du FF par rapport au PF sur la foi d'un essai clinique de 24 semaines où les effets bénéfiques semblent atteindre un plateau après 12 semaines et où l'équivalence au-delà de la période à l'étude de 24 semaines est incertaine.
- L'absence de preuves issues de comparaisons directes ou indirectes à l'appui de l'efficacité clinique et de l'innocuité relatives du FF et des CSI en monothérapie outre le PF.
- Les comparaisons sont établies avec des moyennes pondérées de demandes de remboursement, alors que des comparaisons individuelles auraient été plus appropriées.

À la posologie recommandée, le cout du FF (██████████) à la dose comparable est inférieur à celui du PF (1,38 \$ à la dose de 250 µg deux fois par jour; 2,14 \$ à la dose de 500 µg deux fois par jour).

L'évaluation du FF comparativement à d'autres CSI employés seuls étant limitée en raison de l'absence d'études cliniques comparatives qui auraient permis d'établir les doses équivalentes et de vérifier si l'efficacité clinique et l'innocuité sont semblables, le PCEM a présenté de l'information sur la comparaison de ces médicaments sur le plan du cout journalier à dose basse, moyenne et élevée. Comparativement aux CSI à dose basse, le FF à la dose de 100 µg coute plus cher (██████████ comparativement à 0,31 \$ à 0,80 \$ par jour); comparativement aux CSI à dose moyenne, le cout du FF à la dose de 100 µg est le ██████████ (800 µg par jour à 0,93 \$), mais il est inférieur à celui des autres CSI à dose moyenne (1,18 \$ à 1,38 \$ par jour); comparativement aux CSI à dose élevée, le FF 200 µg (██████████) revient plus cher que le BUD (1 200 µg par jour à 1,40 \$), mais moins cher que les autres CSI à dose élevée (1,87 \$ à 2,75 \$ par jour).

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- Santé Canada a autorisé la commercialisation du FF dans le traitement de l'asthme pour autant qu'il soit réservé aux personnes âgées de 12 ans ou plus.
- La place qu'occupent les CSI dans le traitement est déterminée selon le dispositif d'inhalation, la puissance du corticostéroïde et la possibilité d'adapter la dose.
 - Les preuves permettant de comparer la facilité d'utilisation du dispositif Ellipta comparativement aux autres inhalateurs sont limitées.
 - En raison de leur insuffisance, les données ne permettent pas d'établir les doses équivalentes des divers CSI, d'où l'incertitude qui teinte l'évaluation du cout comparatif de ces produits.
 - Pour certains CSI, l'inhalateur est conçu de telle sorte qu'il est possible d'adapter la dose en fonction des symptômes (qui peuvent fluctuer en cas d'allergie ou d'infection virale, par exemple). Avec l'inhalateur Ellipta, il n'est pas possible d'adapter la dose

Programme commun d'évaluation des médicaments

de FF; cependant, le patient peut augmenter le nombre d'actionnements par jour afin d'augmenter la dose quotidienne.

Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- Aucun des ECR retenus pour les besoins de l'examen méthodique n'est conçu ou n'a la puissance suffisante pour évaluer les différences entre les traitements sur le plan des poussées de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).
- La MPOC est une maladie chronique et les ECR retenus pour les besoins de l'examen méthodique sont des études de courte durée.
- Les études examinées ici ne disent rien du taux de croissance des adolescents ni de l'insuffisance surrénale possible.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 18 novembre 2015

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Un membre s'est abstenu de voter en raison d'un conflit d'intérêts.

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — le 18 novembre 2015

Avis de recommandation finale — le 17 décembre 2015

© ACMTS, 2015

page 6 sur 6