



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

AZÉLASTINE/FLUTICASONE

(Dymista — Meda Pharmaceuticals Ltd.)

Indication : rhinite allergique saisonnière

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire l'association médicamenteuse de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone (CA/PF) sur la liste des médicaments assurés dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière (RAS) modérée ou grave et des manifestations oculaires connexes chez l'adolescent de 12 ans ou plus et l'adulte pour qui la monothérapie par un antihistaminique ou un corticostéroïde par voie intranasale est considérée comme insuffisante.

Motifs de la recommandation :

1. Quatre essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) (MP4002, MP4004, MP4006 et MP4001) démontrent que l'association CA/PF est statistiquement supérieure au placebo dans le traitement symptomatique de la RAS sur les plans de l'atténuation des symptômes nasaux (score total réfléchi des symptômes nasaux [rTNSS]) et des symptômes oculaires (score total réfléchi des symptômes oculaires [rTOSS]) et de l'amélioration de la qualité de vie (questionnaire sur la qualité de vie en présence de rhinoconjonctivite [RQLQ]); cependant, l'effet bénéfique comparatif de l'association CA/PF par opposition au seul propionate de fluticasone est incertain.
2. Bien que l'association CA/PF soit statistiquement supérieure au propionate de fluticasone dans l'atténuation des symptômes nasaux, l'ampleur de l'amélioration (de 0,64 à 0,99 point à l'échelle rTNSS dans trois essais cliniques [MP4002, MP4004 et MP4006]) est faible et son importance clinique incertaine. De plus, l'association CA/PF n'est pas toujours statistiquement supérieure au propionate de fluticasone dans l'atténuation des symptômes oculaires ou l'amélioration de la qualité de vie.

Contexte :

L'association CA/PF est indiquée dans le traitement de la RAS modérée ou grave et des symptômes oculaires connexes chez l'adolescent de 12 ans ou plus et l'adulte pour qui la monothérapie par un antihistaminique ou un corticostéroïde par la voie intranasale est considérée comme insuffisante. Elle se présente sous la forme d'une suspension pour pulvérisation nasale contenant 0,1 % (P/P) de chlorhydrate d'azélastine et 0,037 % (P/P) de propionate de fluticasone. La pulvérisation renferme 138 µg de chlorhydrate d'azélastine et 50 µg de propionate de fluticasone. La dose recommandée pour le patient âgé de 12 ans ou

plus est d'une vaporisation dans chaque narine deux fois par jour, matin et soir, portant la dose quotidienne à 548 µg de chlorhydrate d'azélastine et à 200 µg de propionate de fluticasone.

Résumé des considérations du CCEM

Le Comité a examiné le précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique d'ECR sur l'association médicamenteuse CA/PF, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

Observations de patients

Voici le résumé des observations transmises par trois groupes de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- La RAS a un impact tout au long de l'année sur la qualité de vie au jour le jour. Les symptômes sont la congestion nasale, l'écoulement nasal modéré ou intense, les démangeaisons au nez et aux yeux, les éternuements, le larmoiement et la rougeur oculaire. Chaque année, les épisodes de rhinite allergique peuvent être multiples et durer deux semaines en moyenne.
- Les symptômes de l'allergie ont des répercussions notables sur le sommeil, les activités courantes, notamment les activités de loisir et les activités sportives, et la productivité au travail. De nombreux patients consultent un professionnel de la santé à plusieurs reprises dans l'année, ne sont pas satisfaits de leur médication actuelle et ont du mal à obtenir que leur médecin de famille les dirige en allergologie.
- Les antihistaminiques oraux, les corticostéroïdes intranasaux, les gouttes antihistaminiques et l'immunothérapie par la voie sous-cutanée ou sublinguale forment l'arsenal thérapeutique. En général, le traitement englobe un corticostéroïde intranasal, un antihistaminique oral et un collyre ophtalmique. Environ la moitié des patients interrogés se disent très satisfaits ou assez satisfaits de l'efficacité de leur traitement. Les autres souhaiteraient disposer d'un autre traitement qui atténuerait les symptômes nasaux et oculaires.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM couvre quatre études (MP4002 [N = 832], MP4004 [N = 779], MP4006 [N = 1 801] et MP4001 [N = 610]), identiques quant au devis : phase 3, randomisés, à double insu, comparatifs avec placebo, en groupes parallèles, de 14 jours, dont les participants sont atteints de RAS modérée ou grave. Les quatre études ont pour objectif d'évaluer la supériorité de l'association CA/PF sur ses éléments constitutifs seuls et le placebo dans le traitement symptomatique de la RAS. Les participants sont répartis au hasard (1:1:1:1) dans les groupes de l'association CA/PF, de l'azélastine, du propionate de fluticasone et du placebo, administrés en une vaporisation dans chaque narine deux fois par jour, matin et soir.

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 score total des symptômes nasaux (TNSS) — paramètre composite regroupant quatre symptômes : écoulement nasal, éternuements, démangeaisons au nez et congestion nasale. Le score combiné maximal est de 24 points. L'écart minimal d'importance clinique

n'est pas établi. L'évaluation est axée sur la variation du score réfléchi (rTNSS) en 12 heures et du score instantané (ITNSS) par rapport au début de l'étude.

- Le score total des symptômes oculaires (TOSS) — paramètre composite regroupant trois symptômes : démangeaisons aux yeux, larmolement et rougeur oculaire. Le score combiné maximal est de 18 points. L'écart minimal d'importance clinique n'est pas établi. L'évaluation porte sur la variation du score réfléchi (rTOSS) en 12 heures et du score instantané (iTOSS) par rapport au début de l'étude.
- Le questionnaire RQLQ — 28 questions dans 7 domaines : activités, sommeil, symptômes non nasaux ou oculaires, problèmes d'ordre pratique, symptômes nasaux, symptômes oculaires et état émotionnel; la notation s'effectue selon une échelle de 7 points (0 à 6). L'écart minimal d'importance clinique est de 0,5 point.
- Début d'action — variation du score iTNSS dans les quatre heures de la première administration du médicament à l'étude.
- Les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effets indésirables.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité des quatre études est la variation du score rTNSS au terme de la période de 14 jours, par rapport au début de l'étude.

Efficacité

- Le traitement par l'association CA/PF pendant 14 jours amène une amélioration statistiquement significative du score rTNSS comparativement à l'azélastine ($P < 0,05$) et au propionate de fluticasone ($P < 0,05$) seuls, l'effet bénéfique relatif de l'association CA/PF va de 0,71 à 2,06 comparativement à l'azélastine et de 0,64 à 1,47 comparativement au propionate de fluticasone.
- L'association CA/PF se révèle constamment plus efficace que l'azélastine tout au long de la période de traitement, tandis que l'effet bénéfique relatif de l'association par rapport au propionate de fluticasone semble tenir surtout à une plus grande amélioration dans les premiers jours de traitement.
- Le début d'action de l'association CA/PF n'est pas statistiquement plus rapide que celui de l'azélastine (MP4002, MP4004 et MP4006) ou que celui du propionate de fluticasone (MP4002 et MP4004).
- Pour ce qui est du score rTOSS en général, l'effet de l'association CA/PF n'est pas statistiquement différent de celui de l'azélastine dans aucune des études. Sur ce plan, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'association et le propionate de fluticasone dans les études MP4002 et MP4006; mais, il y en a une dans les études MP4004 ($P = 0,009$) et MP4001 ($P = 0,002$).
- Dans toutes les études, l'association CA/PF produit une amélioration statistiquement significative du score total au questionnaire RQLQ par comparaison avec l'azélastine, mais pas avec le propionate de fluticasone. La différence entre l'association et l'azélastine va de 0,17 à 0,43.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Les événements indésirables graves sont rares : deux patients traités par l'association CA/PF, un patient sous placebo et aucun patient des groupes de l'azélastine ou du propionate de fluticasone.

- La proportion de patients qui subissent un incident indésirable à tout le moins va comme suit : de 14,5 % à 19 % pour l'association CA/PF, de 12,5 % à 18,0 % pour l'azélastine, de 12,2 % à 15,5 % pour le propionate de fluticasone et de 10,0 % à 12,2 % pour le placebo.
- La proportion de patients qui mettent un terme prématurément à leur participation à l'étude en raison d'effets indésirables va comme suit : de 0,7 % à 1,9 % pour l'association CA/PF, de 0,5 % à 1,3 % pour l'azélastine, de 0 % à 0,7 % pour le propionate de fluticasone et de 0,5 % à 1,1 % pour le placebo.

Cout et rentabilité

L'analyse cout-utilité du fabricant, qui s'inscrit dans la perspective du système de santé, compare l'association CA/PF au propionate de fluticasone, à l'azélastine et au placebo dans le traitement de la RAS. L'horizon temporel est de 14 jours, soit la durée de l'étude MP4001. L'analyse s'inspire du modèle de l'essai clinique pour estimer les différences entre l'association CA/PF, le propionate de fluticasone, l'azélastine et le placebo sur les plans du cout moyen et de l'efficacité en reprenant les scores de symptômes quotidiens de l'étude MP4001. L'efficacité prend la forme d'heures de vie ajustées en fonction de la qualité (HVAQ), transformées ensuite en années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ). Le fabricant rapporte que, selon l'analyse séquentielle, le rapport cout-utilité différentiel (RCUD) du propionate de fluticasone comparativement au placebo s'élève à 12 223 \$ l'AVAQ, que l'azélastine est dominée par le propionate de fluticasone (plus couteuse, moins d'AVAQ gagnées) et que le RCUD de l'association CA/PF comparativement au propionate de fluticasone est de 70 957 \$ l'AVAQ.

Le PCEM a cerné des aspects de la modélisation du fabricant qui en limitent la portée :

- Détermination de l'efficacité comparative : les données sur l'association CA/PF sont tirées de l'étude MP4001, non pas d'une métaanalyse des quatre études (MP4001, MP4002, MP4004 et MP4006).
- Alors que le traitement de la RAS grave s'étend sur deux à quatre semaines, la modélisation opte pour un bref horizon temporel (14 jours).
- Les HVAQ sont ajustées en fonction du genre et de l'âge, mais les groupes des essais cliniques sont comparables pour ce qui est des caractéristiques démographiques et des caractéristiques cliniques initiales.
- La méthode d'incorporation des coefficients de désutilité associés aux incidents indésirables est inappropriée.
- L'analyse de référence ne tient pas compte du cout des médicaments concomitants (antihistaminiques oraux et collyres ophtalmiques, par exemple) ni de celui des consultations médicales.

En raison des limites structurales du modèle présenté, le PCEM n'a pu effectuer d'analyses de sensibilité sur l'horizon temporel, l'impact des incidents indésirables sur la qualité de vie, l'impact de la rectification des HVAQ en fonction de l'âge ou du genre séparément et l'impact du cout des médicaments concomitants et des consultations médicales sur les résultats de la modélisation. Si l'on élimine la rectification des HVAQ en fonction et du genre et de l'âge, le RCUD de l'association CA/PF comparativement au propionate de fluticasone passe de 70 957 \$ à 122 405 \$ l'AVAQ. Si l'on tient compte des données sur l'efficacité provenant de la métaanalyse des études MP4001, MP4002, MP4004 et MP4006, le RCUD de l'association CA/PF comparativement au propionate de fluticasone grimpe à 116 575 \$ l'AVAQ. Le scénario le plus probable du PCEM, reposant sur les données d'efficacité regroupées des

études MP4001, MP4002, MP4004 et MP4006 et excluant la rectification des HVAQ selon l'âge et le genre, débouche sur un RCUD de 194 592 \$ l'AVAQ pour l'association CA/PF comparativement au propionate de fluticasone. Si le prix était réduit de 55 %, le RCUD de l'association CA/PF comparativement au propionate de fluticasone serait de 51 072 \$ l'AVAQ.

Le fabricant propose l'association CA/PF au prix de █████\$ la vaporisation (█████ \$ par jour). Le cout journalier du traitement par le propionate de fluticasone générique va de 0,7323 \$ à 1,4647 \$. Quant à l'azélastine, elle n'est pas d'usage autorisé en monothérapie au Canada.

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- Les ECR examinés n'ont pas recruté les participants précisément en fonction des critères établis dans l'indication autorisée par Santé Canada (les patients chez qui la monothérapie par un antihistaminique ou un corticostéroïde intranasal est jugée insuffisante). Des renseignements supplémentaires transmis par le fabricant indiquent que 20 % des participants au maximum répondaient peu ou pas au corticostéroïde intranasal et que 40 % des participants au maximum répondaient peu ou pas à l'antihistaminique.
- L'examen de Santé Canada inclut une métaanalyse des scores rTNSS dans des sous-groupes formés selon l'âge d'après les données regroupées; cette métaanalyse illustre que l'association CA/PF n'est pas statistiquement différente du fluticasone dans le groupe d'âge des 12 à 17 ans. Toutefois, le clinicien expert consulté par le PCEM estime que l'efficacité de l'association CA/PF ne devrait pas varier selon l'âge, mais pourrait diminuer chez les enfants s'ils étaient peu fidèles à leur traitement.

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 des 20 et 21 mai 2015

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun

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.

Programme commun d'évaluation des médicaments

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 20 mai 2015

Avis de recommandation finale — le 17 juin 2015

© ACMTS, 2015

page 6 sur 6