

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

## Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (finale)

### **PROPIONATE DE FLUTICASONE (AERMONY RESPICLICK — TEVA CANADA INNOVATION)**

Indication : le traitement d'entretien de l'asthme chez le patient âgé de 12 ans ou plus.

#### **RECOMMANDATION**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande de rembourser le propionate de fluticasone en inhalateur doseur multidose de poudre sèche dans le traitement d'entretien à visée prophylactique de l'asthme bronchique sensible aux stéroïdes chez le patient âgé de 12 ans ou plus sous réserve de la condition ci-dessous :

#### **Condition**

Pour le régime d'assurance médicaments, le propionate de fluticasone en inhalateur doseur multidose de poudre sèche devrait s'avérer plus économique que le corticostéroïde en inhalation au plus bas prix remboursé dans le traitement de l'asthme.

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	Finale
Date de publication :	Le 21 décembre 2018
Longueur du rapport :	9 pages

**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 — n'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.

## PROPIONATE DE FLUTICASONE (AERMONY RESPICLICK — TEVA CANADA INNOVATION)

Indication : le traitement d'entretien de l'asthme chez le patient âgé de 12 ans ou plus.

### Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le propionate de fluticasone en inhalateur doseur multidose de poudre sèche (PF IDMPS) dans le traitement d'entretien à visée prophylactique de l'asthme bronchique sensible aux stéroïdes chez le patient âgé de 12 ans ou plus, sous réserve de la condition ci-dessous :

### Condition

- Pour le régime d'assurance médicaments, le PF IDMPS devrait s'avérer plus économique que le corticostéroïde en inhalation (CSI) le moins cher remboursé dans le traitement de l'asthme.

### Motifs de la recommandation

1. Dans un essai clinique de phase I, multicentrique, ouvert, à répartition aléatoire, comparatif avec traitement de référence et à quatre périodes de permutation en dose unique (étude 10042 [N = 40]), l'exposition systémique au propionate de fluticasone (PF) est de 20 % à 30 % moindre avec le PF IDMPS qu'avec le propionate de fluticasone en poudre pour inhalation (PF PI; Flovent Diskus).
2. Dans deux essais cliniques de détermination de la dose de phase II, comparatifs avec placebo en double insu et avec traitement de référence en mode ouvert, à groupes parallèles, multicentriques, de 12 semaines, le PF IDMPS est comparé au PF PI dans le traitement de l'asthme non maîtrisé par des traitements sans CSI (étude 201 [N = 640]) ou par un CSI à haute dose (étude 202 [N = 640]). Selon les résultats, il n'y a pas de différence entre les traitements quant à la variation du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) de creux en 12 semaines aux mêmes doses de PF IDMPS et de PF PI 100 µg et 250 µg.
3. Deux essais cliniques de phase III, comparatifs et randomisés (ECR) (étude 301 [N = 647] et étude 30017 [N = 728]) montrent que le PF IDMPS est supérieur au placebo pour ce qui est d'améliorer le VEMS de creux en 12 semaines. Dans un ECR ouvert de 26 semaines, comparatif avec traitement de référence et conçu pour évaluer l'innocuité (étude 305 [N = 674]), le PF IDMPS se révèle non inférieur au propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation (Flovent HFA; PF HFA) sur le plan des résultats à court terme de la spirométrie, bien que ces résultats ne soient pas un critère d'évaluation ni principal ni secondaire; sans compter les limites méthodologiques, dont l'utilisation des données regroupées sur les doses moyennes et élevées dans les analyses principales.
4. Une comparaison de traitements indirecte transmise par le fabricant donne à penser que [REDACTED]
5. Le PF IDMPS ne vient pas combler un besoin que ne peuvent satisfaire les CSI en monothérapie remboursés à l'heure actuelle dans le traitement de l'asthme.

### Considérations sur la mise en œuvre

- Le PF IDMPS est le deuxième médicament renfermant du propionate de fluticasone d'usage autorisé dans le traitement de l'asthme, et plusieurs CSI en monothérapie sont offerts dans le traitement de l'asthme au Canada. En raison de la relative brièveté des essais cliniques (12 semaines) et du choix du placebo comme comparateur dans des essais qui évaluent l'efficacité, une certaine incertitude persiste quant aux effets comparatifs à long terme du PF IDMPS. De plus, l'on ne peut évaluer les bénéfices potentiels du PF IDMPS en ce qui a trait à l'observance thérapeutique, à la facilité d'utilisation ou à la satisfaction à l'égard du traitement en raison de l'insuffisance de données probantes provenant de comparaisons directes avec d'autres CSI en monothérapie. Pour ces motifs, le PF IDMPS devrait être plus économique que les autres CSI remboursés

actuellement dans le traitement de l'asthme à toutes les doses (faible, moyenne, élevée) pour qu'il offre un bon rapport qualité/prix aux régimes d'assurance médicaments.

- L'on devra enseigner aux patients et aux fournisseurs de soins le mode d'utilisation du PF IDMPS pour faire en sorte qu'il est utilisé comme il se doit et éviter toute confusion quant à la dose de ce médicament par rapport aux autres médicaments renfermant du propionate de fluticasone, surtout au passage de l'un à l'autre.

## Points de discussion

- Il n'y a que peu de données probantes qui permettraient de comparer sur le plan de l'innocuité le PF IDMPS et les nombreux CSI en monothérapie offerts dans le traitement de l'asthme au Canada. Dans l'essai clinique sur l'innocuité susmentionné, l'étude 305, l'incidence des événements indésirables (EI) chez les patients traités par le PF IDMPS est semblable à celle chez les patients traités par le PF HFA. Les EI graves sont rares et rien n'indique un lien avec un traitement en particulier. Toutefois, il n'y a pas d'études comparatives à long terme sur les effets néfastes pertinents et

## Contexte

Santé Canada a autorisé l'usage du PF IDMPS dans le traitement d'entretien à visée prophylactique de l'asthme bronchique sensible aux stéroïdes chez le patient âgé de 12 ans ou plus. Le PF IDMPS est un CSI; la dose recommandée par Santé Canada est de 55 µg, 113 µg ou 232 µg par inhalation orale deux fois par jour.

## Résumé des éléments d'information 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 : une revue systématique d'ECR sur le PF IDMPS, une comparaison de traitements indirecte et des métaanalyses en réseau soumise par le fabricant et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en considération les commentaires d'un clinicien expert dans le traitement de l'asthme bronchique sensible aux stéroïdes et de groupes de défense des intérêts des patients à propos des résultats thérapeutiques et d'aspects qui sont importants aux yeux des patients et des aidants.

### Observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients, Asthma Canada et The Lung Association – Ontario, ont communiqué des observations au sujet de cette évaluation. L'information sur le point de vue des patients provient de six sondages en ligne, deux entrevues téléphoniques, un éducateur sur les maladies respiratoires, certaines études revues par des pairs et d'un exposé médical préparé par Teva Canada. Voici le résumé des principales observations des groupes de défense des patients :

- Les symptômes de l'asthme sont nombreux : essoufflement, toux chronique, respiration sifflante et réveils nocturnes. En cas d'asthme modéré à grave, les répercussions sont plus importantes : réduction de la capacité à participer à des activités physiques ou sociales, perte de productivité, évitement du plein air et dépression et anxiété, entre autres.
- Les traitements offerts à l'heure actuelle soulagent les symptômes dans une certaine mesure; cependant, les patients sont nombreux à avoir le sentiment qu'ils n'ont pas d'emprise sur leur maladie. Ces traitements entraînent des EI : voix rauque, augmentation des sécrétions, baisse d'énergie et fatigue, perte d'appétit et humeur altérée. Pour les patients, l'abordabilité et les répercussions financières des traitements actuels représentent des défis.
- Les patients s'attendent à ce que les nouveaux traitements maîtrisent les symptômes. Ils souhaiteraient également que la fréquence des exacerbations diminue, que les consultations médicales et les visites à l'hôpital soient réduites au minimum, que l'absentéisme au travail ou à l'école diminue et que la progression de l'asthme arrête.

- Aucun des patients interrogés n'a été traité par le PF IDMPS. Pour les participants au sondage, la facilité d'administration du médicament, ainsi qu'un inhalateur doseur offrant des doses uniformes sont des aspects importants.

## Essais cliniques

La revue systématique du PCEM porte sur trois ECR. Deux essais cliniques — les études 301 et 30017 — sont en double insu, comparatifs avec placebo et à répartition aléatoire; ils évaluent le PF IDMPS aux doses de 55 µg, 113 µg et 232 µg deux fois par jour par comparaison avec le placebo pendant un maximum de 12 semaines. Les deux essais cliniques évaluant l'efficacité ont le même plan d'étude, mais ils évaluent des doses différentes de PF IDMPS. L'un évalue le PF IDMPS à dose faible (55 µg) et à dose moyenne (113 µg) deux fois par jour comparativement au placebo, alors que l'autre évalue le PF IDMPS à dose moyenne (113 µg) et à forte dose (232 µg) deux fois par jour comparativement au placebo. Les études comptent également un groupe traité par l'association médicamenteuse propionate de fluticasone/salmétérol (FS) en IDMPS. Les données probantes ayant trait à ce médicament sont examinées séparément de celles sur le PF IDMPS.

Le troisième essai clinique (étude 305; N = 674) est ouvert, comparatif avec traitement de référence et il a pour objectif principal d'évaluer l'innocuité; mais, il évalue la non-infériorité du PF IDMPS (données regroupées sur les doses de 113 µg et de 232 µg deux fois par jour) par rapport au PF HFA (données regroupées sur les doses de 110 µg et de 220 µg deux fois par jour) du point de vue de la variation du VEMS de creux initial en 26 semaines.

Les participants de ces essais cliniques sont âgés de 12 ans ou plus, ont été traités auparavant par un CSI ou un CSI avec un bêta 2 agoniste à longue durée d'action à une dose admissible, sont atteints d'asthme sur la foi d'un diagnostic remontant à au moins trois mois, n'ont pas subi d'exacerbations et leur médication n'a pas été modifiée dans le mois précédant leur consentement.

Les limites des ECR retenus tiennent à la relative brièveté du suivi et au plus grand nombre de retraits prématurés dans le groupe du placebo que dans les groupes du PF IDMPS, attribuables en général à l'aggravation de l'asthme, dans les essais évaluant l'efficacité; les seules données probantes issues d'un essai clinique de phase III comparant directement le médicament à l'étude à un traitement de référence (PF HFA) proviennent d'une étude qui a pour objectif d'évaluer l'innocuité (étude 305). Par conséquent, la posologie, l'efficacité et l'innocuité comparatives par rapport à d'autres CSI demeurent incertaines. De plus, les patients semblent avoir reçu un traitement par CSI sous-optimal avant la répartition aléatoire dans les études sur l'efficacité comparatives avec placebo, ce qui aurait entraîné la surestimation de l'effet du traitement par le PF IDMPS. La possibilité de généraliser les résultats des trois ECR est également incertaine du fait que les patients admis aux études sont en grande majorité de race blanche et d'âge moyen allant de 38 à 46 ans.

## Critères d'évaluation

Le PCEM a déterminé les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a examiné ceux que voici :

- la fonction pulmonaire (c.-à-d. le VEMS);
- la qualité de vie liée à la santé (QVLS) mesurée à l'aide du questionnaire AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire);
- la maîtrise des symptômes d'asthme (score total quotidien des symptômes d'asthme);
- l'utilisation de médicaments de secours (moyenne hebdomadaire de la dose quotidienne totale d'albutérol ou de salbutamol);
- l'utilisation des ressources en soins de santé (hospitalisations, visites aux urgences, consultations médicales);
- les EI graves, les EI dans l'ensemble et les abandons pour cause d'EI.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans les trois essais cliniques est la variation du VEMS de creux initial dans la période à l'étude.

## Efficacité

- En 12 semaines, le PF IDMPS utilisé deux fois par jour produit une meilleure amélioration du VEMS de creux que le placebo, et ce, à toutes les doses. Les différences moyennes entre les traitements vont comme suit :
  - PF IDMPS 55 µg versus placebo
    - Étude 301 : 0,119 l (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,025 à 0,212;  $P = 0,0132$ )
  - PF IDMPS 113 µg versus placebo
    - Étude 301 : 0,151 l (IC à 95 % de 0,057 à 0,244;  $P = 0,0017$ )
    - Étude 30017 : 0,123 l (IC à 95 % de 0,038 à 0,208;  $P = 0,0047$ )
  - PF IDMPS 232 µg versus placebo
    - Étude 30017 : 0,183 l (IC à 95 % de 0,098 à 0,268;  $P < 0,0001$ )
  - Les données probantes sont rares quant à la différence minimale d'importance clinique (DMIC) pour ce qui est du VEMS; soulignons qu'ici les différences entre les groupes sont en deçà de la valeur de l'amélioration minimale perceptible par le patient dont il est question dans les écrits (0,23 l) et de la DMIC proposée par l'examinateur de Santé Canada (0,20 l).
- Le PF IDMPS à raison de 113 µg et de 232 µg deux fois par jour se révèle non inférieur au PF HFA aux doses de 110 µg et 220 µg deux fois par jour pour ce qui est de la variation du VEMS de creux initial (différence moyenne de  $-0,002$  l [IC à 95 % de  $-0,068$  à  $0,065$ ]); la limite inférieure de l'IC à 95 % ne descend pas au-dessous de la marge de non-infériorité prédéterminée de  $-0,125$  l dans la période de 26 semaines.
- Le PF IDMPS a un effet variable quant à l'amélioration de la QVLS selon le questionnaire AQLQ comparativement au placebo. Les différences moyennes entre les traitements vont comme suit :
  - PF IDMPS 113 µg versus placebo
    - Étude 301 : 0,301 (IC à 95 % de 0,094 à 0,508;  $P = 0,0044$ )
    - Étude 30017 : 0,131 (IC à 95 % de  $-0,068$  à 0,330;  $P = 0,1962$ )
  - PF IDMPS 232 µg versus placebo
    - Étude 30017 : 0,216 (IC à 95 % de 0,017 à 0,415;  $P = 0,0334$ )
  - Aucune des différences moyennes ne franchit le seuil de DMIC de 0,5.
  - L'on n'a pu conclure à une différence statistiquement significative dans le groupe du PF IDMPS à la dose de 55 µg en vertu du plan d'analyse statistique séquentielle déterminé.
- Le PF IDMPS produit une plus grande amélioration du score total quotidien des symptômes d'asthme en 12 semaines que le placebo. Les différences moyennes entre les traitements vont comme suit :
  - PF IDMPS 113 µg versus placebo
    - Étude 301 :  $-0,165$  (IC à 95 % de  $-0,251$  à  $-0,080$ ;  $P = 0,0002$ )
    - Étude 30017 :  $-0,195$  (IC à 95 % de  $-0,288$  à  $-0,102$ ;  $P < 0,0001$ )
  - PF IDMPS 232 µg versus placebo
    - Étude 30017 :  $-0,156$  (IC à 95 % de  $-0,248$  à  $-0,063$ ;  $P = 0,0010$ )
  - L'on n'a pu conclure à une différence statistiquement significative dans le groupe du PF IDMPS à la dose de 55 µg en vertu du plan d'analyse statistique séquentielle déterminé.
- Le PF IDMPS produit une plus grande diminution de la moyenne hebdomadaire de la dose quotidienne totale de médicaments de secours que le placebo. Les différences moyennes entre les traitements vont comme suit :
  - PF IDMPS 55 µg versus placebo
    - Étude 301 :  $-0,464$  (IC à 95 % de  $-0,718$  à  $-0,211$ ;  $P = 0,0003$ )
  - PF IDMPS 113 µg versus placebo
    - Étude 301 :  $-0,463$  (IC à 95 % de  $-0,716$  à  $-0,209$ ;  $P = 0,0004$ )
    - Étude 30017 :  $-0,607$  (IC à 95 % de  $-0,908$  à  $-0,307$ ;  $P = 0,0001$ )
  - PF IDMPS 232 µg versus placebo
    - Étude 30017 :  $-0,702$  (IC à 95 % de  $-1,001$  à  $-0,403$ ;  $P < 0,0001$ )

- Les patients traités par le PF IDMPS utilisent des ressources en soins de santé dans la même mesure que les patients traités par le PF HFA; la quantité moyenne de ressources utilisées pendant 26 semaines dans l'étude 305 est élevée pour diverses ressources :
  - Consultation imprévue ou visite aux consultations externes, proportion de patients :
    - 24 % dans le groupe PF IDMPS 113 µg et 29 % dans le groupe PF HFA 110 µg
    - 32 % dans le groupe PF IDMPS 232 µg et 27 % dans le groupe PF HFA 220 µg
  - Visites aux urgences ou à un établissement de soins d'urgence, proportion de patients :
    - 14 % dans le groupe PF IDMPS 113 µg et 17 % dans le groupe PF HFA 110 µg
    - 14 % dans le groupe PF IDMPS 232 µg et 10 % dans le groupe PF HFA 220 µg
  - Visites à l'hôpital, proportion de patients
    - < 1 % dans le groupe PF IDMPS 113 µg et 5 % dans le groupe PF HFA 110 µg
    - 3 % dans le groupe PF IDMPS 232 µg et 5 % dans le groupe PF HFA 220 µg

### Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion de patients subissant des EIG est semblable dans les groupes du PF IDMPS et du placebo dans l'étude 301 (respectivement < 1 % et 2 %) et dans l'étude 30017 (respectivement < 1 % et < 1 %) ainsi que dans les groupes du PF IDMPS et du PF HFA dans l'étude 305 (respectivement 6 % et 6 %).
- La proportion de patients subissant des EI en général est semblable dans les groupes du PF IDMPS et du placebo dans l'étude 301 (respectivement 33 % et 36 %) et dans l'étude 30017 (respectivement 39 % et 36 %) ainsi que dans les groupes du PF IDMPS et du PF HFA dans l'étude 305 (respectivement 67 % et 70 %).
- La proportion de patients qui se retirent de l'étude pour cause d'EI est plus basse dans les groupes du PF IDMPS que dans le groupe du placebo de l'étude 301 (1 % versus 5 %) et dans l'étude 30017 (< 1 % versus 1 %). L'EI motivant le plus fréquemment un retrait dans les deux groupes du placebo est l'asthme (1 %). Dans l'étude 305, les abandons pour cause d'EI dans les groupes du PF IDMPS et du PF HFA sont rares (< 1 % versus 2 %).
- Les EI les plus fréquents dans tous les groupes sont la céphalée (5 %), la rhinopharyngite (5 %) et l'infection des voies respiratoires supérieures (4 %).

### Comparaison de traitements indirecte

Le fabricant a soumis une comparaison de traitements indirecte qui compare le PF IDMPS et les CSI et traitements combinant un CSI et un agoniste bêta à longue durée d'action offerts dans le traitement de l'asthme. En général, l'analyse conclut que le PF IDMPS est bien toléré et plus efficace que le placebo. [REDACTED]

### Autres données cliniques

Le CCEM a également examiné des données provenant d'études de phase I et de phase II. L'étude 10042 est un essai clinique de phase 1, multicentrique, ouvert, à répartition aléatoire, comparatif avec traitement de référence, à quatre périodes de permutation en dose unique (N = 40) conçu pour déterminer les caractéristiques pharmacocinétiques et la tolérabilité du PF IDMPS à haute dose comparativement au PF PI à haute dose dans le traitement de l'asthme. Les deux essais cliniques de phase II, les études 201 (N = 622) et 202 (N = 640), sont à répartition aléatoire, comparatifs avec placebo en double insu et avec traitement de référence en mode ouvert, à groupes parallèles, multicentriques, d'une durée de 12 semaines, conçus pour déterminer la dose dans le traitement de l'asthme chez des patients âgés de 12 ans ou plus. Les patients doivent avoir un VEMS qui correspond à 40 % à 85 % de la valeur escomptée et une réversibilité après bronchodilatateur de ≥ 15 % dans l'étude 201 et de ≥ 12 % dans l'étude 202. L'étude 201 est menée auprès de patients dont l'asthme n'est pas maîtrisé par un traitement d'entretien sans stéroïdes, alors que l'étude 202 est menée auprès de patients qui demeurent symptomatiques en dépit d'un traitement par un CSI à haute dose.

Dans l'étude 10042, après une dose de PF IDMPS (200 µg, 1 inhalation) et une dose de PF PI (250 µg, 2 inhalations), l'exposition systémique au stéroïde, mesurée par la concentration plasmatique de pointe et la surface sous la courbe à divers moments, est de 20 % à 30 % moindre avec le PF IDMPS qu'avec le PF PI.

Dans l'étude 201, il y a une différence statistiquement significative de variation moyenne du VEMS de creux initial entre le PF IDMPS aux doses de 25 µg, de 50 µg et de 100 µg deux fois par jour et le placebo et entre le PF PI à la dose de 100 µg deux fois par jour et le placebo; il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le PF IDMPS à toutes les doses et le PF PI à la dose de 100 µg deux fois par jour. Dans l'étude 202, l'analyse principale, test de la relation linéaire entre le logarithme de la dose et l'effet sur le plan de la variation du VEMS de creux en 12 semaines, ne révèle pas de différences statistiquement significatives entre les doses de PF IDMPS. Par conséquent, conformément au plan d'analyse hiérarchique, l'on n'a pu interpréter la signification statistique des comparaisons prévues entre les doses de PF IDMPS et le placebo. Il n'ya pas de différence statistiquement significative entre le PF IDMPS aux quatre doses et le PF PI à la dose de 250 µg deux fois par jour; cependant, cette comparaison n'a pas fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses. Les comparaisons avec le PF PI à la dose de 250 µg deux fois par jour ne sont pas statistiquement significatives, ce qui soulève des questions au sujet de la sensibilité du dosage dans l'étude. Dans les deux études, la proportion de patients qui cessent le traitement prématurément est plus grande dans le groupe du placebo que dans les groupes du PF IDMPS.

## Cout et rapport cout/efficacité

L'emballage de 60 doses de PF IDMPS est offert au prix de 16,96 \$ pour la dose de 55 µg, de 30,96 \$ pour la dose de 113 µg et de 48,15 \$ pour la dose de 232 µg. À la dose recommandée d'une inhalation deux fois par jour, la dose étant déterminée selon la gravité de la maladie, le cout du traitement par le PF IDMPS va de 206 \$ à 586 \$ par patient par an.

Le fabricant a soumis une analyse de minimisation des couts comparant le cout d'acquisition du PF IDMPS et le cout d'acquisition moyen pondéré selon la part de marché du PF Diskus et du PF HFA. Le fabricant a effectué une analyse secondaire comparant le PF IDMPS à tous les autres CSI offerts. Les analyses adoptent la perspective d'un système public canadien de soins de santé et s'inscrivent dans l'horizon temporel d'un an; les prix des médicaments comparateurs proviennent de la liste des médicaments assurés en Ontario. Le choix de l'analyse de minimisation des couts est justifié par l'allégation d'efficacité et d'innocuité comparables avec les autres CSI, soutenue par un ECR comparant directement le PF IDMPS au PF HFA et une comparaison de traitements indirecte entre le PF IDMPS et d'autres CSI. Le fabricant rapporte que le PF IDMPS (548 \$) représente une économie annuelle de 191 \$ par patient par comparaison avec le PF HFA et le PF Diskus au prix moyen pondéré selon la part de marché (739 \$; une réduction de 26 % des couts de médicament). Dans l'analyse secondaire où le PF IDMPS est comparé à tous les CSI au prix pondéré selon la part de marché, le PF IDMPS est associé à une économie annuelle de 193 \$ par patient (497 \$ versus 690 \$; une réduction de 28 % des couts de médicament).

Les principales limites des analyses du fabricant et questions à prendre en considération de l'avis du PCEM vont comme suit :

- La méthode de pondération en fonction de la part de marché pour traiter les données d'utilisation de plusieurs provinces afin d'obtenir le cout annuel moyen du PF HFA et du PF PI n'est pas considérée comme étant appropriée pour l'analyse de référence. Des analyses avec les comparateurs individuels auraient dû être présentées dans le scénario de référence.
- Tel qu'il est mentionné dans le rapport d'examen clinique de l'ACMTS, [REDACTED]
- Les examinateurs cliniques de l'ACMTS en arrivent à la conclusion que les données probantes comparatives sur le PF IDMPS par rapport à d'autres CSI sont limitées, notamment en ce qui a trait à l'équivalence de dose et d'efficacité, en raison des lacunes des études de phase II présentées à l'appui de l'innocuité et de l'efficacité comparatives du PF IDMPS et du PF PI. Donc, les résultats d'une évaluation des couts comparatifs du PF IDMPS et d'autres CSI sont incertains. Le clinicien expert consulté par le PCEM estime qu'il y a une possibilité de surutilisation du PF IDMPS si le patient double le nombre d'actionnements chaque jour pour obtenir la dose de PF usuelle, ce qui éliminerait les économies et pourrait entraîner des couts accrus.

Selon les propres analyses du PCEM, le PF IDMPS (206 \$ à 586 \$ par patient par an) serait moins couteux que la plupart des CSI offerts actuellement (124 \$ à 1 331 \$ par patient par an) selon les prix courants aux doses basse, moyenne et haute comparables.



## Réunion du 18 juillet 2018

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

### Absences :

Aucune

### Conflits d'intérêts :

Aucun

## Réunion du 12 décembre 2018

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Rakesh Patel, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M<sup>me</sup> Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

### Absences :

Aucune

### Conflits d'intérêts :

Aucun