

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/XINAFOATE DE SALMÉTÉROL (ARBESDA 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/xinafoate de salmétérol en inhalateur doseur multidose de poudre sèche dans le traitement d'entretien de l'asthme chez le patient âgé de 12 ans ou plus, sous réserve de la condition ci-dessous :

Condition

Pour le régime d'assurance médicaments, l'association de propionate de fluticasone et de xinafoate de salmétérol en inhalateur doseur multidose de poudre sèche devrait être plus économique que l'association d'un corticostéroïde et d'un bêta-2 agoniste à longue durée d'action en inhalation la moins chère remboursée 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/xinafoate de salmétérol (Arbesda 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 l'association de propionate de fluticasone et de xinafoate de salmétérol en inhalateur doseur multidose de poudre sèche (FS IDMPS) dans le traitement d'entretien de l'asthme chez le patient âgé de 12 ans ou plus, sous réserve de la condition ci-dessous :

Condition

- Pour le régime d'assurance médicaments, le FS IDMPS devrait être plus économique que l'association d'un corticostéroïde et d'un bêta-2 agoniste à longue durée d'action (CSI/BALA) en inhalation la moins chère remboursée 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 la même avec FS IDMPS qu'avec FS en poudre pour inhalation (PI; Advair Diskus).
2. Dans un essai clinique de détermination de dose de phase II, à répartition aléatoire, comparatif avec placebo en double insu et avec traitement de référence en mode ouvert, en chassé-croisé, multicentrique et de 12 semaines (FSS-201 [N = 72]), FS IDMPS est comparé à FS PI dans le traitement de l'asthme mal maîtrisé. Selon les résultats, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre FS IDMPS à dose moyenne et FS PI à la dose de 100 µg/50 µg pour ce qui est de la variation de la surface sous la courbe du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) mesuré avant une dose et jusqu'à 12 heures après la dose (SSC_{0-12h}) en 12 semaines.
3. Deux essais cliniques de phase III, comparatifs et randomisés (ECR) (étude 301 [N = 647] et étude 30017 [N = 728]) montrent que FS IDMPS est supérieur au placebo et au PF IDMPS en monothérapie 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]), FS IDMPS se révèle non inférieur à FS PI 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. L'association FS IDMPS ne vient pas combler un besoin que ne peuvent satisfaire les traitements CSI/BALA remboursés à l'heure actuelle dans le traitement de l'asthme.

Considérations sur la mise en œuvre

- L'association FS IDMPS est le deuxième médicament renfermant du FS d'usage autorisé dans le traitement de l'asthme, et d'autres traitements combinant CSI/BALA 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 PF en monothérapie et du placebo comme comparateurs dans des essais qui évaluent l'efficacité, une certaine incertitude persiste quant aux effets comparatifs à long terme de FS IDMPS. De plus, l'on ne peut évaluer les bénéfices potentiels de FS 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 associations CSI/BALA. Pour ces motifs, l'association FS IDMPS devrait être plus

économique que les autres associations CSI/BALA remboursées actuellement dans le traitement de l'asthme à toutes les doses de CSI (faible, moyenne, élevée) pour qu'elle 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 de FS IDMPS pour faire en sorte que le médicament est utilisé comme il se doit et éviter toute confusion quant à sa dose par rapport aux autres médicaments renfermant du fluticasone et du salmétérol, 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 FS IDMPS et les nombreuses associations CSI/BALA offertes 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 FS IDMPS est semblable à celle chez les patients traités par le FS PI. 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

FS IDMPS, association médicamenteuse à dose fixe regroupant un CSI, le propionate de fluticasone, et un BALA, le xinafoate de salmétérol, est d'usage autorisé par Santé Canada dans le traitement de l'asthme chez le patient âgé de 12 ans ou plus. La posologie recommandée par Santé Canada est de 55 µg/14 µg, 113 µg/14 µg ou 232 µg/14 µg en 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 fiche synthétique d'ECR sur FS IDMPS remplie par le fabricant, une comparaison de traitements indirecte et des métaanalyses en réseau soumises 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

Trois groupes de défense des intérêts des patients, Asthma Canada, la British Columbia Lung Association 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 sept sondages en ligne, deux entrevues téléphoniques, un éducateur sur les maladies respiratoires, des 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.
- Deux participants aux sondages ont été traités par FS IDMPS dans le cadre d'un essai clinique ou autrement. Les deux estiment que le médicament est facile à utiliser et que la dose est constante. Pour d'autres participants aux sondages, 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 avec traitement de référence, et à répartition aléatoire; ils évaluent FS IDMPS aux doses de 55 µg/14 µg, 113 µg/14 µg ou 232 µg/14 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 FS IDMPS. L'un évalue FS IDMPS à dose faible (55 µg/14 µg) et à dose moyenne (113 µg/14 µg) deux fois par jour comparativement au placebo, alors que l'autre évalue FS IDMPS à dose moyenne (113 µg/14 µg) et à forte dose (232 µg/14 µg) deux fois par jour comparativement au placebo. Les études comptent également un groupe traité par le PF IDMPS en monothérapie. Les données probantes ayant trait à ce médicament sont examinées séparément de celles sur FS IDMPS.

Le troisième essai clinique, l'étude 305, est ouvert, comparatif avec traitement de référence et il a pour objectif principal d'évaluer l'innocuité; mais, il évalue également la non-infériorité de FS IDMPS (données regroupées sur les doses de 113 µg/14 µg et de 232 µg/14 µg deux fois par jour) par rapport à FS PI (données regroupées sur les doses de 250 µg/50 µg et de 500 µg/50 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 de FS 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 (FS PI) 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 associations CSI/BALA 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 FS 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 de 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, FS 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 :
 - FS IDMPS 55 µg/14 µg versus placebo :
 - Étude 301 : 0,266 l (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,172 à 0,360; $P < 0,0001$)
 - FS IDMPS 113 µg/14 µg versus placebo :
 - Étude 301 : 0,262 l (IC à 95 % de 0,168 à 0,356; $P < 0,0001$)
 - Étude 30017 : 0,274 l (IC à 95 % de 0,189 à 0,360; $P < 0,0001$)
 - FS IDMPS 232 µg/14 µg versus placebo :
 - Étude 30017 : 0,276 l (IC à 95 % de 0,191 à 0,361; $P < 0,0001$)
 - Les données probantes sont rares quant à la différence minimale d'importance clinique (DMIC) pour ce qui est du VEMS. Toutefois, les différences entre les groupes sont supérieures à 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).
- Dans l'étude 305, FS IDMPS aux doses de 113 µg/14 µg et de 232 µg/14 µg deux fois par jour se révèle non inférieur à FS PI aux doses de 250 µg/50 µg et de 500 µg/50 µg deux fois par jour pour ce qui est de la variation du VEMS de creux initial (différence moyenne de 0,029 l [IC à 95 % de -0,036 à 0,095]); 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.
- FS IDMPS a un effet important quant à l'amélioration de la QVLS selon le questionnaire AQLQ comparativement au placebo. Les différences moyennes entre les traitements vont comme suit :
 - FS IDMPS 55 µg/14 µg versus placebo :
 - Étude 301 : 0,332 (IC à 95 % de 0,125 à 0,540; $P = 0,0017$)
 - FS IDMPS 113 µg/14 µg versus placebo :
 - Étude 301 : 0,608 (IC à 95 % de 0,402 à 0,814; $P < 0,0001$)
 - Étude 30017 : 0,681 (IC à 95 % de 0,478 à 0,885; $P < 0,0001$)
 - FS IDMPS 232 µg/14 µg versus placebo :
 - Étude 30017 : 0,623 (IC à 95 % de 0,418 à 0,828; $P < 0,0001$)
- FS 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 :
 - FS IDMPS 55 µg/14 µg versus placebo :
 - Étude 301 : -0,194 (IC à 95 % de -0,279 à -0,109; $P < 0,0001$)
 - FS IDMPS 113 µg/14 µg versus placebo :
 - Étude 301 : -0,230 (IC à 95 % de -0,315 à -0,144; $P < 0,0001$)
 - Étude 30017 : -0,277 (IC à 95 % de -0,370 à -0,184; $P < 0,0001$)
 - FS IDMPS 232 µg/14 µg versus placebo :
 - Étude 30017 : -0,304 (IC à 95 % de -0,397 à -0,212; $P < 0,0001$)
- FS IDMPS produit une plus grande diminution de la moyenne hebdomadaire du nombre d'inhalations de médicaments de secours que le placebo. Les différences moyennes entre les traitements vont comme suit :
 - FS IDMPS 55 µg/14 µg versus placebo :
 - Étude 301 : -0,704 (IC à 95 % de -0,957 à -0,450; $P < 0,0001$)
 - FS IDMPS 113 µg/14 µg versus placebo :
 - Étude 301 : -0,675 (IC à 95 % de -0,928 à -0,421; $P < 0,0001$)
 - Étude 30017 : -0,989 (IC à 95 % de -1,291 à -0,686; $P < 0,0001$)
 - FS IDMPS 232 µg/14 µg versus placebo :
 - Étude 30017 : -1,066 (IC à 95 % de -1,365 à -0,766; $P < 0,0001$)
- Les patients traités par FS IDMPS utilisent des ressources en soins de santé dans la même mesure que les patients traités par FS PI. 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 :
 - 32 % dans le groupe FS IDMPS 113 µg/14 µg et 18 % dans le groupe FS PI 250 µg/50 µg

- 31 % dans le groupe FS IDMPS 232 µg/14 µg et 25 % dans le groupe FS PI 500 µg/50 µg
- Visites aux urgences ou à un établissement de soins d'urgence, proportion de patients :
 - 18 % dans le groupe FS IDMPS 113 µg/14 µg et 5 % dans le groupe FS PI 250 µg/50 µg
 - 15 % dans le groupe FS IDMPS 232 µg/14 µg et 11 % dans le groupe FS PI 500 µg/50 µg
- Visites à l'hôpital, proportion de patients :
 - 3 % dans le groupe FS IDMPS 113 µg/14 µg et zéro dans le groupe FS PI 250 µg/50 µg
 - 5 % dans le groupe FS IDMPS 232 µg/14 µg et 2 % dans le groupe FS PI 500 µg/50 µg

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion de patients subissant des EIG est semblable dans les groupes de FS IDMPS et du placebo dans l'étude 30 (< 1 % versus 0) et dans l'étude 30017 (1 % versus < 1 %), ainsi que dans les groupes de FS IDMPS et de FS PI dans l'étude 305 (≤ 9 % versus ≤ 7 %).
- La proportion de patients subissant des EI en général est semblable dans les groupes de FS IDMPS (41 % à 42 %) et du placebo (36 %), ainsi que dans les groupes de FS IDMPS et de FS PI dans l'étude 305 (70 % versus 69 %).
- La proportion de patients qui se retirent de l'étude pour cause d'EI est plus basse dans les groupes de FS IDMPS que dans le groupe du placebo de l'étude 301 (1 % versus 5 %) et de l'étude 30017 (2 % versus 1 %). Dans l'étude 305, les abandons de traitement pour cause d'EI sont moins nombreux dans le groupe de FS IDMPS que dans le groupe de FS PI (1 % versus 4 %).
- La proportion de patients aux prises avec une exacerbation de l'asthme est semblable dans les groupes de FS IDMPS à la dose de 113 µg/14 µg (11 %) et dans le groupe de FS PI à la dose de 250 µg/50 µg (12 %); mais, elle est plus grande dans le groupe de FS IDMPS à la dose de 232 µg/14 µg (15 %) que dans le groupe de FS PI à la dose de 500 µg/50 µg (7 %).
- Les EI les plus fréquents dans tous les groupes sont la rhinopharyngite, la céphalée et l'infection des voies respiratoires supérieures.

Comparaison de traitements indirecte

Le fabricant a soumis une comparaison de traitements indirecte qui compare FS 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 FS IDMPS est plus efficace que le placebo et est bien toléré. [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 et de FS IDMPS à haute dose comparativement au PF PI et à FS PI à haute dose dans le traitement de l'asthme. L'essai clinique de phase II, l'étude FSS-201 (N = 72), est à répartition aléatoire, comparatif avec placebo en double insu et avec traitement de référence en mode ouvert, en chassé-croisé, multicentrique, d'une durée de 12 semaines, conçu pour déterminer la dose dans le traitement de l'asthme chez des patients âgés de 12 ans ou plus dont l'asthme n'est pas maîtrisé par un traitement antiasthmatique. 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 10042, après une dose de FS IDMPS (200 µg/12,5 µg, 1 inhalation) et une dose de FS PI (500 µg/50 µg, 1 inhalation), l'exposition systémique au stéroïde, mesurée par la concentration plasmatique de pointe et la surface sous la courbe à divers moments, est semblable avec les deux médicaments. Pour ce qui est de la concentration de xinafoate de salmétérol, l'exposition systémique est d'environ 20 % à 50 % moindre avec FS IDMPS qu'avec FS PI.

Dans l'étude FSS-201, la variation moyenne de la SSC_{0-12h} du VEMS en 12 semaines est statistiquement plus grande avec FS IDMPS à toutes les doses (100 µg/6,25 µg, 100 µg/12,5 µg, 100 µg/25 µg et 100 µg/50 µg) qu'avec le PF IDMPS à la dose de 100 µg. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre FS IDMPS aux doses de 100 µg/12,5 µg et de 100 µg/25 µg et

FS PI à la dose de 100 µg/50 µg sous l'angle de ce critère d'évaluation de l'efficacité. La dose de FS IDMPS de 100 µg/12,5 µg (dose mesurée : 113 µg/14 µg) est la teneur de FS IDMPS recommandée par Santé Canada.

Cout et rapport cout/efficacité

L'inhalateur de FS IDMPS (60 actionnements) est offert au prix de 61,04 \$ à la teneur de 55 µg/14 µg, de 73,074 \$ à la teneur de 113 µg/14 µg et de 103,734 \$ à la teneur de 232 µg/14 µg. À la dose recommandée de deux inhalations par jour, le cout journalier du traitement va de 2,03 \$ à 3,46 \$. Le fabricant a soumis une analyse de couts comparant FS IDMPS au propionate de fluticasone et au xinafoate de salmétérol individuellement (inhalateur simple), selon les médicaments remboursés actuellement dans le traitement de l'asthme. Au prix indiqué à chacune des teneurs, correspondant aux doses faible, moyenne et élevée, FS IDMPS se traduirait par des économies allant de 0,66 \$ à 1,30 \$ par jour par comparaison avec le propionate de fluticasone et le xinafoate de salmétérol remboursés par les régimes publics d'assurance médicaments. Il serait également plus économique que d'autres associations CSI/BALA en inhalation, à l'exclusion du budésonide/formotérol en inhalateur.

Voici des points à considérer selon le PCEM :

[REDACTED]

- Il est difficile de tirer une conclusion définitive sur les couts comparatifs en raison de l'incertitude au sujet des données sur l'efficacité clinique comparative et de la rareté des données sur l'équivalence des doses de FS IDMPS et des autres associations CSI/BALA en inhalation.
- Par comparaison avec ses composants utilisés individuellement (deux inhalateurs), le médicament FS IDMPS pourrait amener des économies sur le plan des honoraires de pharmacien.
- Le clinicien expert consulté par le PCEM estime qu'il y a une possibilité de surutilisation de FS IDMPS si le patient double le nombre d'actionnements chaque jour pour obtenir la dose de FS usuelle, ce qui éliminerait les économies et pourrait entraîner des couts accrus.

Réunion du 18 juillet 2018

Membres du CCEM :

Les D^{rs} 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^{rs} 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^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun