

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

INDACATÉROL ET FUROATE DE MOMÉTASONE (ATECTURA BREEZHALER — NOVARTIS PHARMACEUTICALS CANADA)

Indication : traitement d'entretien de l'asthme (adultes, enfants de 12 ans et plus)

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande le remboursement de l'association indacatérol / furoate de mométasone en prise unique quotidienne dans le traitement d'entretien de l'asthme chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'une maladie obstructive réversible des voies respiratoires, sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

1. Les modalités de remboursement sont semblables à celles des autres inhalateurs contenant un corticostéroïde pour inhalation et un bêta-agoniste à longue durée d'action indiqués dans le traitement de l'asthme.
2. Le coût pour le régime d'assurance médicaments du traitement par l'association indacatérol / furoate de mométasone ne doit pas dépasser celui de l'inhalateur le moins cher actuellement remboursé associant un corticostéroïde pour inhalation et un bêta-agoniste à longue durée d'action à des doses équivalentes.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament

Version : 1.0

Date de publication : Novembre 2020

Longueur du rapport : 8 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 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, ni 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 ni de tout fournisseur d'information tiers.

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 lignes directrices sur la confidentialité du Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS.

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.

INDACATÉROL ET FUROATE DE MOMÉTASONE (ATECTURA BREEZHALER — NOVARTIS PHARMACEUTICALS CANADA)

Indication : traitement d'entretien de l'asthme (adultes, enfants de 12 ans et plus)

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'association indacatérol / furoate de mométasone en prise unquotidienne dans le traitement d'entretien de l'asthme chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'une maladie obstructive réversible des voies respiratoires, sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

1. Les modalités de remboursement sont semblables à celles des autres inhalateurs contenant un corticostéroïde pour inhalation (CSI) et un bêta-agoniste à longue durée d'action (BALA) indiqués dans le traitement de l'asthme.
2. Le coût pour le régime d'assurance médicaments du traitement par l'association indacatérol / furoate de mométasone ne doit pas dépasser celui de l'inhalateur le moins cher actuellement remboursé associant un CSI et un BALA à des doses équivalentes.

Motifs de la recommandation

1. L'association indacatérol / furoate de mométasone, comparativement au furoate de mométasone en monothérapie, a amélioré le contrôle de l'asthme (d'après le score à l'Asthma Control Questionnaire [ACQ-7]) et la fonction pulmonaire (d'après le volume expiratoire maximal par seconde [VEMS]) à la semaine 26 dans l'étude PALLADIUM (N = 2 216), un essai clinique randomisé (ECR) en double insu, et à la semaine 12 dans l'étude QUARTZ (N = 802), aussi un ECR en double insu.
2. Il n'existe pas de données probantes indiquant que l'association indacatérol / furoate de mométasone est cliniquement supérieure à d'autres combinaisons de CSI/BALA. Ainsi, les formules à dose faible, modérée et élevée de l'association ne devraient pas coûter plus cher que les formules à dose correspondante les moins chères d'autres associations médicamenteuses CSI/BALA employées dans le traitement de l'asthme.

Considérations de mise en œuvre

- Les patients devraient recevoir de l'information et de la formation sur l'utilisation de l'inhalateur (Breezhaler) afin que l'association médicamenteuse leur soit aussi bénéfique que possible.

Points de discussion

- Les données probantes comparatives sur l'association indacatérol / furoate de mométasone et les autres associations CSI/BALA sont tirées d'une comparaison secondaire (sans ajustement en raison de comparaisons multiples) de l'essai PALLADIUM, selon laquelle l'association indacatérol / furoate de mométasone à dose unquotidienne de 150 µg/320 µg n'est pas inférieure à l'association salmétérol et propionate de fluticasone à dose biquotidienne de 50 µg/500 µg dans l'amélioration de la fonction pulmonaire (mesurée par le VEMS) à la semaine 26.
- La dégression de la bithérapie par l'association indacatérol / furoate de mométasone à la monothérapie par un CSI devrait être envisagée chez les patients qui ne connaissent pas d'exacerbations ou qui connaissent des exacerbations rares ou légères seulement, et chez ceux qui subissent des effets indésirables qui annulent les bienfaits de la bithérapie. On ne sait pas quel est le moment optimal pour évaluer cette option; cependant, le clinicien expert suggère d'envisager la dégression après un ou deux ans de traitement par l'association indacatérol / furoate de mométasone.
- Le CCEM se penche sur l'importance de la bonne utilisation de l'inhalateur pour obtenir un contrôle optimal de l'asthme et réduire les exacerbations. Il y a peu de données probantes comparant l'inhalateur Breezhaler pour l'association indacatérol / furoate de mométasone aux autres dispositifs offerts. Les données ne démontrent pas d'avantage clair pour le Breezhaler par rapport aux autres dispositifs en ce qui concerne la préférence des patients, l'observance thérapeutique ou la bonne utilisation. Bien que l'essai PALLADIUM comprenne une comparaison secondaire entre l'association indacatérol / furoate de mométasone administrée par l'inhalateur Breezhaler et l'association salmétérol et propionate de fluticasone administrée par l'inhalateur

Diskus, l'étude ne démontre pas la supériorité de l'association indacatérol / furoate de mométasone pour ce qui est des critères d'évaluation cliniques mesurés.

- Le furoate de mométasone seul n'est actuellement pas offert dans l'inhalateur Breezhaler; il est vendu sous le nom de marque Asmanex à utiliser avec l'inhalateur Twisthaler. Ainsi, les patients qui voudraient passer d'une monothérapie (CSI) par le furoate de mométasone à une bithérapie (CSI/BALA) par l'association indacatérol / furoate de mométasone devraient apprendre à utiliser un nouvel inhalateur.

Contexte

L'association indacatérol / furoate de mométasone a une indication approuvée par Santé Canada dans le traitement d'entretien unquotidien de l'asthme chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans ou plus atteints d'une maladie obstructive réversible des voies respiratoires. La monographie contient les précisions ci-dessous :

- L'association indacatérol / furoate de mométasone devrait être prescrite aux patients chez qui l'emploi d'un agent destiné au traitement prolongé de l'asthme, comme un CSI, ne permet pas de maîtriser l'asthme de manière satisfaisante ou chez qui la gravité de la maladie justifie l'instauration d'un traitement jumelant un BALA et un CSI.
- Elle n'est pas indiquée chez les patients dont l'asthme peut être traité par l'emploi occasionnel d'un bêta₂-agoniste pour inhalation à action rapide et à courte durée d'action ni chez les patients dont l'asthme peut être maîtrisé au moyen d'un CSI et par l'emploi occasionnel d'un bêta₂-agoniste pour inhalation à action rapide et à courte durée d'action.
- Elle n'est pas indiquée pour faire céder un bronchospasme aigu.

L'association médicamenteuse indacatérol / furoate de mométasone combine un BALA et un CSI à dose moyenne ou élevée et s'administre avec l'inhalateur Breezhaler. Elle est offerte sous forme d'une poudre sèche (dans des gélules) pour inhalation orale; les doses approuvées par Santé Canada sont de 150 µg/80 µg, de 150 µg/160 µg et de 150 µg/320 mcg.

Historique de l'examen du médicament

C'est la première fois que l'ACMTS et le CCEM se penchent sur l'association indacatérol / furoate de mométasone.

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le CCEM a examiné un précis d'information préparé par l'ACMTS : une revue systématique d'ECR et d'études complémentaires sur l'association indacatérol / furoate de mométasone (150 mcg/80 mcg, 150 mcg/160 µg et 150 µg/320 mcg) et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du promoteur. Il a également tenu compte des commentaires d'un clinicien expert dans le traitement de l'asthme et des observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes atteintes d'asthme.

Résumé des observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients, la Lung Health Foundation (autrefois appelée l'Ontario Lung Association) et Asthme Canada, ont présenté des observations sur l'association indacatérol / furoate de mométasone. La Lung Health Foundation a recueilli le point de vue de trois patients vivant avec l'asthme lors d'entretiens téléphoniques (réalisés en mai 2020). Asthme Canada avait réalisé au préalable des entrevues en personne (N = 24) et un sondage en ligne (N = 200) auprès d'adultes atteints d'asthme grave (réalisés en 2014 aux fins d'un rapport intitulé *L'asthme grave : le vécu du patient canadien*). Voici le résumé des principales observations des groupes de défense des patients :

- La plupart des répondants signalent que l'asthme les limite dans leurs activités quotidiennes et dans leur capacité à être actifs physiquement. Les répondants indiquent que l'asthme influence leurs activités sociales et leurs interactions avec les autres. Les deux tiers des répondants sondés par Asthme Canada révèlent avoir déjà ressenti de la stigmatisation en raison de leur asthme. Plus de la moitié des répondants mentionnent en outre avoir vu des répercussions sur leur assiduité et leur fonctionnement au travail et à l'école.

- Les répondants disent avoir de la difficulté à maîtriser leur asthme et craindre les exacerbations qui pourraient les envoyer à l'urgence ou mener à une hospitalisation.
- Les patients sont conscients du rôle essentiel du dispositif d'administration dans l'obtention de bienfaits optimaux. La difficulté à utiliser le dispositif est une des nombreuses causes possibles d'administration inappropriée, et peut mener à une mauvaise maîtrise de la maladie.
- Les principaux résultats importants pour les patients sont l'amélioration de la fonction pulmonaire, la réduction des exacerbations et la réduction des symptômes comme l'essoufflement, la toux et la fatigue. En outre, les patients veulent recouvrer leur énergie, être capables de faire de l'exercice et mieux combattre le rhume et d'autres infections.
- Dans le sondage d'Asthme Canada, 45 % des répondants voulaient de nouveaux médicaments qui faciliteraient la prise en charge de l'asthme. De plus, 29 % des patients aimeraient ressentir moins de peur et d'anxiété à l'égard de la prise en charge de l'asthme. Les entretiens réalisés par la Lung Health Foundation révèlent que le choix des patients quant à l'essai d'un nouveau médicament repose le plus souvent sur l'administration du traitement, les effets secondaires et la charge financière.

Essais cliniques

La revue systématique du rapport clinique de l'ACMTS porte sur deux ECR parallèles à double ou triple placebo menés en double insu auprès de patients atteints d'asthme : les essais QUARTZ (N = 802) et PALLADIUM (N = 2 216). La période de traitement totale est de 12 semaines dans l'essai QUARTZ et de 52 semaines dans l'essai PALLADIUM. Les deux essais portent sur des patients de 12 ans ou plus ayant reçu un diagnostic d'asthme mal maîtrisé (scores à l'ACQ-7 de 1,5 ou plus au début de l'étude), dont le VEMS avant prise de bronchodilatateurs se trouve entre 60 % et 90 % (QUARTZ) ou entre 50 % et 85 % (PALLADIUM) de la normale attendue, et chez qui on a démontré une réversibilité aux bronchodilatateurs. Les patients avaient en outre pris un CSI à faible dose durant au moins un mois avant leur sélection pour l'essai QUARTZ et avaient déjà pris durant trois mois un CSI à dose moyenne ou élevée ou une association BALA/CSI à faible dose dans l'essai PALLADIUM.

Dans l'essai QUARTZ, les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 dans deux groupes, un recevant l'association indacatérol / furoate de mométasone à 150 µg/80 µg une fois par jour, et l'autre recevant du furoate de mométasone à 200 µg une fois par jour. Dans l'essai PALLADIUM, les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport 1:1:1:1:1 dans cinq groupes recevant les traitements suivants : association indacatérol / furoate de mométasone à 150 µg/160 µg une fois par jour, association indacatérol / furoate de mométasone à 150 µg/320 µg une fois par jour, furoate de mométasone à 400 µg une fois par jour, furoate de mométasone à 800 µg une fois par jour, ou association xinafoate de salmétérol et propionate de fluticasone (salmétérol / propionate de fluticasone) à 50 µg/500 µg deux fois par jour. Les abandons durant la phase de traitement en double insu sont rares (9,2 % ou moins) dans les deux études. Le motif d'abandon le plus courant est la décision du patient ou du tuteur, dans l'essai QUARTZ (1,0 % à 1,2 %) comme dans l'essai PALLADIUM (3,9 % à 6,8 %).

Plusieurs des critères d'évaluation précisés dans le protocole de la revue systématique de l'ACMTS, notamment en ce qui concerne les exacerbations de l'asthme et la qualité de vie liée à la santé (QVLS), sont présentés dans les études, mais ils sont analysés hors du cadre de la méthode d'analyse statistique prédéfinie visant à réduire le risque d'erreur de type I. Les critères d'évaluation principaux sont examinés à la 12^e semaine dans l'essai QUARTZ et à la 26^e semaine dans l'essai PALLADIUM. Il se peut que la durée de l'essai QUARTZ soit trop courte pour permettre d'évaluer de façon exhaustive la maîtrise de l'asthme et les exacerbations; une durée de 52 semaines de traitement et d'observation serait préférable compte tenu des variations saisonnières de cette affection. L'essai PALLADIUM est le seul qui comprenait une autre association médicamenteuse CSI/BALA à titre de comparateur actif; cependant, la comparaison était une analyse secondaire de non-infériorité comparant les effets relatifs de chaque produit pour ce qui est du VEMS. Les deux essais ont en outre une généralisabilité limitée, étant donné que les populations ne sont pas représentatives des patients vus en pratique clinique au Canada. Selon le clinicien expert consulté, les critères d'inclusion touchant la réversibilité aux bronchodilatateurs et la maîtrise de l'asthme (score initial à l'ACQ-7 de 1,5 ou moins) excluraient une partie des patients chez qui on envisagerait un traitement par une association CSI/BALA en pratique clinique. Environ 8 % des patients de l'essai QUARTZ sont âgés de 12 à 17 ans; ainsi, on a peu de données sur les bienfaits de l'association indacatérol / furoate de mométasone chez les adolescents. Enfin, le clinicien expert mentionne que le VEMS, pris seul, n'est en général pas utile dans le choix d'un traitement contre l'asthme et que le score à l'ACQ-7 n'est d'ordinaire pas utilisé en pratique clinique, plus particulièrement par les médecins de famille, qui seraient vraisemblablement les prescripteurs de l'association indacatérol / furoate de mométasone.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation sont définis a priori dans le protocole de la revue systématique du rapport clinique de l'ACMTS. Le CCEM s'est penché sur les suivants : exacerbations aiguës, évolution de la fonction pulmonaire, QVLS, maîtrise de l'asthme, symptômes, jours d'absence du travail ou de l'école, utilisation de ressources de santé, effets néfastes. Les critères d'évaluation de la dyspnée (essoufflement), de l'observance du traitement, de l'aisance d'utilisation du traitement et du dispositif, et de la tolérance à l'exercice ne sont pas rapportés dans les ECR.

Le critère d'évaluation principal des deux études est l'évolution du VEMS (à la semaine 12 dans l'essai QUARTZ; à la semaine 26 dans l'essai PALLADIUM) par rapport au début de l'étude avec l'association indacatérol / furoate de mométasone comparativement au furoate de mométasone seul.

Efficacité

Dans l'essai QUARTZ, 5,1 % des patients recevant l'association indacatérol / furoate de mométasone (150 mcg/80 mcg) et 15,0 % des patients recevant le furoate de mométasone (200 mcg) ont connu une exacerbation de l'asthme, alors que ■■■ et ■■■ ont subi une exacerbation grave. Dans l'essai PALLADIUM, de ■■■ à ■■■ des patients ont connu une exacerbation, et de ■■■ à ■■■, une exacerbation grave. ■■■ dans les groupes recevant le furoate de mométasone ont connu des exacerbations (toutes gravités confondues : ■■■ avec le furoate de mométasone à 400 µg et ■■■ avec le furoate de mométasone à 800 µg) et des exacerbations graves (■■■ avec le furoate de mométasone à 400 µg et ■■■ avec le furoate de mométasone à 800 µg) que dans les groupes recevant l'association indacatérol / furoate de mométasone (toutes gravités confondues : ■■■ avec l'indacatérol et furoate de mométasone à 150 µg/160 µg et ■■■ avec l'indacatérol et furoate de mométasone à 150 µg/320 mcg; exacerbations graves : moins de ■■■ dans chacun des groupes). Moins de ■■■ patients dans un groupe de traitement donné ont connu une exacerbation nécessitant une hospitalisation ou l'arrêt complet du médicament à l'étude.

Les deux essais font état d'une amélioration statistiquement significative dans l'évolution du VEMS avec l'association indacatérol / furoate de mométasone comparativement au furoate de mométasone seul. La différence entre les groupes recevant l'association indacatérol / furoate de mométasone et ceux recevant le furoate de mométasone seul est de 0,18 l (IC à 95 % de 0,15 à 0,22; $P < 0,001$) pour l'association à faible dose de 0,21 l (IC à 95 % de 0,17 à 0,26; $P < 0,001$) pour l'association à moyenne dose, et de 0,13 l (IC à 95 % de 0,09 à 0,18; $P < 0,001$) pour l'association à dose élevée. La différence entre les groupes se poursuivait jusqu'à la semaine 52 pour les doses moyennes et élevées dans l'essai PALLADIUM.

La comparaison entre l'association indacatérol / furoate de mométasone (150 mcg/320 mcg) et l'association salmétérol / propionate de fluticasone (50 mcg/500 mcg) fait l'objet d'une analyse de non-infériorité pour ce qui est du critère d'évaluation principal à l'aide d'une marge de non-infériorité de 0,090 l pour déterminer la différence d'après les IC à 95 %. La différence entre les moyennes des moindres carrés pour ce qui est de l'évolution du VEMS par rapport au début de l'étude est de 0,04 l (IC à 95 % de -0,01 à 0,08; $P = 0,101$), ce qui correspond au seuil prédéfini.

Dans l'essai QUARTZ, la différence entre les groupes de traitement à l'Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) est favorable à l'association indacatérol / furoate de mométasone par 0,15 point (IC à 95 % de 0,06 à 0,23). Dans l'essai PALLADIUM, la différence est de 0,19 point (IC à 95 % de 0,08 à 0,30) entre le groupe recevant l'association indacatérol / furoate de mométasone à 150 µg/160 µg et celui recevant le furoate de mométasone à 400 µg, et de 0,08 point (IC à 95 % de -0,03 à 0,19) entre le groupe recevant l'association indacatérol / furoate de mométasone à 150 µg / 320 µg et celui recevant le furoate de mométasone à 800 µg. La différence entre l'association indacatérol / furoate de mométasone à 150 µg/320 µg et l'association salmétérol / propionate de fluticasone à 50 µg/500 µg à l'AQLQ est de 0,04 point (IC à 95 % de -0,07 à 0,15).

Les critères d'évaluation secondaires importants des essais QUARTZ et PALLADIUM sont l'évolution de la maîtrise de l'asthme par rapport au départ d'après le score à l'ACQ-7. La différence entre les groupes recevant l'association indacatérol / furoate de mométasone et ceux recevant le furoate de mométasone seul est de -0,22 point (IC à 95 % de -0,29 à -0,14; $P < 0,001$) pour l'association à faible dose, de -0,25 point (IC à 95 % de -0,33 à -0,16; $P < 0,001$) pour l'association à moyenne dose, et de -0,17 point (IC à 95 % de -0,26 à -0,09; $P < 0,001$) pour l'association à doses élevées. L'essai PALLADIUM a la puissance nécessaire pour détecter une différence dans le score à l'ACQ-7 d'après une analyse combinée comparant les groupes recevant l'indacatérol et le furoate de mométasone (150 mcg/160 µg et 150 µg/320 mcg) à ceux recevant le furoate de mométasone (400 µg

et 800 µg), ce qui concorde avec les analyses portant sur les groupes de traitement individuels, la différence entre l'association indacatérol / furoate de mométasone et le furoate de mométasone étant de -0,21 point (IC à 95 % de -0,27 à -0,15; P < 0,001) en faveur de l'association médicamenteuse. L'effet de l'association indacatérol/furoate de mométasone à 150 µg/320 µg et de l'association salmétérol / propionate de fluticasone à 50 µg/500 µg est semblable (-0,05 point; IC à 95 % de -0,14 à 0,03).

Effets néfastes (innocuité)

Des événements indésirables ont été signalés par 32,3 % à 38,3 % des patients de l'essai QUARTZ et 64,6 % à 72,2 % des patients de l'essai PALLADIUM. Les événements indésirables graves sont rares dans l'essai QUARTZ (1,8 % ou moins dans les deux groupes), et sont signalés par 5,0 % à 8,0 % des groupes de traitement de l'essai PALLADIUM (environ 5 % dans tous les groupes de traitement, sauf celui recevant le furoate de mométasone à 400 µg, dans lequel la fréquence est de 8,0 %). Peu de patients ont cessé leur traitement en raison d'événements indésirables dans l'essai QUARTZ (██████████) comme dans l'essai PALLADIUM (██████████). La source la plus courante d'événements indésirables graves ou d'abandons attribuables à un événement indésirable dans les deux études est l'asthme, survenue chez moins de 2 % des patients dans chaque groupe. Un décès est survenu : un adolescent prenant le furoate de mométasone à 400 µg dans le cadre de l'essai PALLADIUM. Un comité d'arbitrage indépendant a déterminé que la cause du décès était une exacerbation de l'asthme.

De façon générale, les divers événements indésirables sont rares, et il ne semble pas y avoir de déséquilibre entre les groupes de traitement. Les infections (systémiques et localisées) sont ██████████ effet néfaste notable signalé (██████████ des patients de l'essai QUARTZ et 49,2 % à 76,8 % de ceux de l'essai PALLADIUM), suivies des effets systémiques localisés (fourchette de 5,0 % à 11,0 % parmi les études) et des problèmes cardiovasculaires, survenus chez moins de ██████ des patients de l'essai QUARTZ, mais chez 4,6 % à 8,3 % de ceux de l'essai PALLADIUM. Des effets locaux attribuables au stéroïde, notamment la toux, le muguet buccal, l'épistaxis, la douleur et l'inconfort oropharyngés, la dysphonie et l'irritation laryngée, touchent entre 2,6 % et 6,0 % des patients des groupes de traitements dans les deux essais. Tous les autres effets néfastes notables (précisés dans le protocole de la revue systématique de l'ACMTS) sont signalés par 1,1 % des patients ou moins de quelque groupe de traitement.

Comparaison de traitements indirecte

Le promoteur a fourni un rapport de faisabilité sur la tenue d'une métaanalyse en réseau (MR) comparant l'association indacatérol / furoate de mométasone à diverses bithérapies ou trithérapies contre l'asthme non maîtrisé. Il conclut qu'il n'est pas faisable de réaliser une MR en raison de l'importante hétérogénéité des articles publiés, plus particulièrement pour ce qui est des populations étudiées, de la durée et des différentes définitions de ce qui constitue une *exacerbation*. De même, l'ACMTS, dans son évaluation du rapport de faisabilité, prend acte de l'importante hétérogénéité sur les plans clinique, méthodologique et statistique, qui rendrait difficile la tenue d'une MR.

Cout et rapport cout/efficacité

Le cout annuel par patient de l'association indacatérol / furoate de mométasone est de 707 \$, d'après un cout de 1,94 \$ la capsule (quelle que soit la dose, dispositif Breezhaler compris).

Le promoteur a présenté une analyse cout/utilité comparant l'association indacatérol / furoate de mométasone à l'association salmétérol / propionate de fluticasone, une autre association inhalée CSI/BALA. L'analyse du promoteur adopte la perspective d'un système public de soins de santé au Canada et s'inscrit dans un horizon temporel couvrant la vie entière. L'exposé pharmacoéconomique repose sur un modèle de Markov comprenant deux états de santé : symptômes quotidiens et décès. Les patients dans l'état symptômes quotidiens peuvent connaître des exacerbations modérées ou graves. Ceux subissant une exacerbation grave reçoivent des corticostéroïdes oraux, vont aux urgences ou sont hospitalisés, trois options associées à des couts supplémentaires et à une réduction de la QVLS. Les effets relatifs des traitements (fréquence des exacerbations modérées et graves) sont tirés de l'essai PALLADIUM, qui compare l'association indacatérol / furoate de mométasone à 150 µg/320 µg et l'association indacatérol / furoate de mométasone à 150 µg/160 µg à l'association salmétérol / propionate de fluticasone à 500 µg/500 µg et au furoate de mométasone à 400 µg et à 800 µg, ainsi que de l'essai QUARTZ, qui compare l'association indacatérol / furoate de mométasone à 150 µg/80 µg au furoate de mométasone à 200 µg.

L'ACMTS a relevé des limites importantes dans l'analyse pharmacoéconomique du promoteur :

- Des comparateurs pertinents sont omis de l'analyse de référence économique du promoteur, notamment d'autres associations CSI/BALA actuellement remboursées par les régimes d'assurance médicaments publics.
- L'association indacatérol / furoate de mométasone est comparée au furoate de mométasone en monothérapie; l'ACMTS estime toutefois que ce dernier traitement n'est pas un comparateur pertinent, étant donné que l'association est destinée aux patients chez qui un traitement alliant un CSI et un BALA est indiqué.
- Le prix de l'association salmétérol / propionate de fluticasone utilisé est celui du produit de marque, choix inapproprié, étant donné qu'il existe une version générique.
- Il y a de l'incertitude à savoir si l'association indacatérol / furoate de mométasone présente un avantage sur le plan de l'utilité et si cet avantage se maintient plus longtemps que la durée des essais et s'applique aux patients canadiens.
- Il existe peu de données probantes sur la durée de l'effet du traitement au-delà de la durée des essais.
- Le modèle du promoteur ne tient pas compte des événements indésirables; pourtant, l'utilisation prolongée de CSI à forte dose est associée à des événements indésirables.
- Le rapport cout/efficacité de l'association indacatérol / furoate de mométasone chez les adolescents est éminemment incertain. Les analyses du promoteur portent sur des patients adultes, et les essais cliniques sur lesquels reposent l'efficacité clinique et les coefficients d'utilité portent principalement sur des adultes.

L'ACMTS a effectué ses propres analyses afin d'atténuer les limites susmentionnées; elle a corrigé le prix de l'association salmétérol / propionate de fluticasone et a présumé que les coefficients d'utilité d'état de santé sont équivalents pour tous les traitements. Des analyses de scénario ont été entreprises afin d'examiner le rapport cout/efficacité de l'association indacatérol / furoate de mométasone chez les patients ayant besoin d'un traitement par un CSI/BALA à doses faible, moyenne ou élevée. L'ACMTS n'a pas pu se pencher sur le rapport cout/efficacité de l'association indacatérol / furoate de mométasone comparativement à d'autres associations CSI/BALA, mitiger l'incertitude associée à l'efficacité clinique à long terme de l'association indacatérol / furoate de mométasone ou évaluer l'incidence des événements indésirables sur le rapport cout/efficacité différentiel (RCED). D'après les analyses de l'ACMTS, l'association indacatérol / furoate de mométasone à 150 µg/80 µg n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ chez les personnes ayant besoin d'un traitement par CSI/BALA à faible dose (RCED de 2 298 606 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité [AVAQ] gagnée). De même, l'association à 150 µg/160 µg n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ chez les personnes ayant besoin d'un traitement par CSI/BALA à dose moyenne (RCED de 1 083 197 \$ l'AVAQ gagnée). En ce qui concerne les patients ayant besoin d'une dose élevée, l'association indacatérol / furoate de mométasone à 150 µg/320 µg pourrait être rentable; elle offre un avantage sur le plan de la santé semblable à d'autres CSI/BALA, à un cout inférieur.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 21 octobre 2020

Absences

Aucune.

Conflits d'intérêts

Aucun.