



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Mai 2016

Médicament	Suspension pour pulvérisation nasale de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone (CA/PF)
Indication	Le traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière modérée ou grave et des manifestations oculaires connexes chez l'adolescent de 12 ans ou plus et l'adulte pour qui la monothérapie par un antihistaminique ou un corticostéroïde par la voie intranasale est jugée insuffisante.
Demande d'inscription	Conformément à l'indication
Fabricant(s)	Meda Pharmaceuticals Itée

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS a tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

SOMMAIRE

Introduction

Selon les estimations, la prévalence de la rhinite allergique saisonnière (RAS) au Canada va de 20 % à 25 %¹. Le diagnostic est posé par un médecin dans près de 40 % des cas et environ 70 % des personnes atteintes de RAS sont affligées de symptômes modérés ou graves¹. Les symptômes sont d'origine nasale (congestion, écoulement, éternuements et démangeaisons) et oculaire (larmolement, démangeaison et rougeur). Pas de risque de mortalité, mais les symptômes d'intensité modérée ou grave ont des répercussions sur la qualité de vie du patient. Ils peuvent perturber le sommeil, l'exécution des activités et tâches courantes et le rendement au travail.

L'antihistaminique par la voie orale représente le traitement de première intention². Le corticostéroïde par la voie intranasale est recommandé dans le traitement de deuxième intention lorsque les symptômes sont légers et en traitement de première intention lorsqu'ils sont modérés ou graves². Au Canada, le traitement se compose habituellement d'un antihistaminique par la voie orale, d'un corticostéroïde en vaporisation nasale et d'un collyre ophtalmique d'ordonnance². Citons à titre d'autres options thérapeutiques l'antagoniste des récepteurs des leucotriènes comme le montélukast et l'immunothérapie (désensibilisation) à l'aide d'un extrait allergénique.

L'association CA/PF se présente sous la forme d'une suspension pour pulvérisation nasale contenant l'antihistaminique chlorhydrate d'azélastine dans une proportion de 0,1 % et le corticostéroïde propionate de fluticasone dans une proportion de 0,037 %. Elle est indiquée dans le traitement symptomatique de la RAS modérée ou grave et des symptômes oculaires connexes chez l'adolescent de 12 ans ou plus et l'adulte pour qui la monothérapie par un antihistaminique ou un corticostéroïde par la voie intranasale est jugée insuffisante. La posologie recommandée est d'une vaporisation dans chaque narine deux fois par jour, matin et soir. La dose quotidienne totale d'azélastine et de fluticasone est respectivement de 548 µg et de 200 µg. L'association CA/PF est d'usage autorisé au Canada depuis 2014. Le chlorhydrate d'azélastine est un nouvel antihistaminique qui n'est pas encore commercialisé seul au Canada, tandis que le propionate de fluticasone en vaporisateur nasal est sur le marché canadien depuis 1993 sous la marque Flonase.

Le présent sommaire reprend l'essentiel de la revue systématique effectuée pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de CA/PF dans le traitement de la RAS chez l'adolescent ou l'adulte.

Résultats et interprétation

Études retenues

La revue systématique couvre quatre études : MP4002 (N = 832), MP4004 (N = 779), MP4006 (N = 1 801) et MP4001 (N = 610). Ces études ont le même devis : phase 3, randomisées, à double insu, comparatives avec placebo, en groupes parallèles, de 14 jours, menées auprès de patients atteints de rhinite allergique saisonnière (RAS) modérée ou grave. Après une période initiale à simple insu de 7 jours sous placebo, les participants sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1:1:1 dans les groupes de CA/PF, du chlorhydrate d'azélastine, du propionate de fluticasone et du placebo, administrés en une vaporisation dans chaque narine deux fois par jour, matin et soir. Dans toutes les études, la dose quotidienne totale est de 548 µg d'azélastine et de 200 µg de fluticasone. Dans les études MP4002, MP4004 et MP4006, les préparations d'azélastine et de fluticasone en monothérapie renferment les mêmes excipients que celle de CA/PF. Dans l'étude MP4001, l'association CA/PF est comparée avec la

préparation commerciale d'azélastine (Astelin) et une préparation générique de fluticasone; ces deux préparations sont différentes de celle de CA/PF.

Ces études ont le même objectif, à savoir évaluer la supériorité de l'association d'azélastine et de fluticasone par rapport aux deux médicaments seuls dans l'atténuation des symptômes de RAS. Elles ont comme principal critère d'évaluation la variation du score total réfléchi combiné des symptômes nasaux (rTNSS) sur 12 heures (matin et soir) durant la période de 14 jours, par rapport à la valeur initiale. Les paramètres d'intérêt secondaires sont la variation du score total réfléchi combiné des symptômes oculaires (rTOSS) sur 12 heures (matin et soir) durant les 14 jours, par rapport à la valeur initiale, et la qualité de vie liée à la santé des participants de 18 ans ou plus, évaluée à l'aide du questionnaire RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire). Les autres paramètres d'intérêt sur le plan de l'efficacité sont le score TNSS instantané (iTNSS), le début d'action, le score des symptômes individuels et le score quotidien aux échelles rTNSS et rTOSS.

L'âge moyen des participants est de 40 ans, la durée moyenne de la RAS est de 20 ans, le score quotidien total moyen initial rTNSS est d'environ 19 (score maximal de 24) et le score quotidien total moyen initial rTOSS est d'environ 12 (score maximal de 19). La proportion d'adolescents (12 à 17 ans) est de près de 10 % et moins de 5 % des participants ont plus de 65 ans. Le score initial au questionnaire RQLQ pour l'ensemble des études est de 3,9 (score maximal de 6). L'écart minimal d'importance clinique aux échelles TNSS et TOSS n'a pas été établi, alors que cet écart est de 0,5 point pour le questionnaire RQLQ.

En général, les études sont rigoureuses sous l'angle méthodologique. Néanmoins, notons deux lacunes dignes de mention. Bien que les études procèdent à des analyses statistiques pour la plupart des critères d'efficacité, elles n'ont pas recours à une stratégie de contrôle de l'inflation du risque devant la multiplicité des comparaisons sauf pour le principal critère de jugement de l'efficacité (variation du rTNSS) et seules deux (MP4004 et MP4006) le font pour le critère de jugement secondaire (variation du rTOSS). Les études ne font aucun ajustement eu égard à la multiplicité pour ce qui est des autres paramètres d'efficacité ni des paramètres d'innocuité ou de qualité de vie. En deuxième lieu, rien ne dit précisément si les patients n'ont pas bien répondu auparavant à un antihistaminique ou à un corticostéroïde intranasal en monothérapie.

Efficacité

Selon les résultats des études MP4002, MP4004 et MP4006, le traitement de 14 jours par l'association CA/PF se traduit par une amélioration statistiquement significative du score global rTNSS comparativement à l'azélastine ($P < 0,05$) et au fluticasone ($P < 0,05$) seuls (voir le tableau 1). L'analyse de l'effet thérapeutique chacun des jours de traitement indique que l'association CA/PF fait constamment mieux que l'azélastine au cours des 14 jours de la période de traitement, alors que l'avantage relatif de l'association par rapport au fluticasone semble tenir à la plus grande amélioration produite dans les premiers jours de traitement. Par comparaison avec le placebo, l'association CA/PF a un début d'action de 30 à 45 minutes, ce qui n'est pas statistiquement plus rapide que l'azélastine (MP4002, MP4004 et MP4006) ou le fluticasone (MP4002 et MP4004).

Les quatre études confondues, l'avantage relatif de CA/PF sous l'angle du rTNSS par rapport à l'azélastine va de 0,71 à 2,06 points, et de 0,64 à 1,47 point par rapport au fluticasone. L'écart minimal d'importance clinique à l'échelle rTNSS de 24 points n'a pas encore été validé définitivement; l'écart proposé pour le moment varie de 0,5 à 7,2 points. De l'avis du clinicien expert consulté par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'écart de 1 à 2 points dénoterait

vraisemblablement une amélioration d'importance clinique dans la pratique au Canada. Si l'on s'en tient à cette estimation de l'écart minimal, il est peu probable que l'amélioration statistiquement significative du score rTNSS produite par l'association CA/PF comparativement au fluticasone revête une importance clinique, quoique celle produite comparativement à l'azélastine en ait peut-être une.

Quant à l'échelle rTOSS, l'effet de CA/PF n'est pas statistiquement différent de celui de l'azélastine dans aucune des études ni n'est remarquablement différent de celui du fluticasone dans les études MP4002 et MP4006 (voir le tableau 1). La différence moyenne entre CA/PF et fluticasone dans les études MP4004 et MP4001 est respectivement de 0,88 ($P = 0,009$) et de 1,16 ($P = 0,002$). Dans l'étude MP4004 où l'association CA/PF est dite statistiquement plus efficace que le fluticasone sur le plan du score rTOSS, la validité de l'allégation de portée statistique est incertaine en raison du non-respect de la hiérarchie des analyses statistiques. De même, la validité de la signification statistique dans l'étude MP4001 est incertaine, car aucun des paramètres d'intérêt n'a fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons, y compris le score rTOSS. De plus, comme un écart minimal d'importance clinique validé à cette échelle n'a pas encore été établi, rien ne dit que la différence observée entre les traitements revêt de l'importance clinique, quoique le clinicien expert consulté par le PCEM estime qu'un écart d'un point reflèterait sans doute une amélioration d'importance clinique, ce qui permettrait de croire que l'amélioration produite par l'association comparativement au fluticasone dans l'étude MP4001 est notable, mais qu'elle ne l'est pas dans l'étude MP4004.

Dans chacune des études examinées, l'association CA/PF produit une amélioration statistiquement significative du score total au questionnaire RQLQ comparativement à l'azélastine, mais pas comparativement au fluticasone (voir le tableau 1). La différence entre CA/PF et placebo quant au score RQLQ global va de 0,56 à 0,79 point toutes les études confondues, alors que la différence entre CA/PF et azélastine varie de 0,17 à 0,43 point. Étant donné que l'écart minimal d'importance clinique pour ce paramètre est de 0,5 point, la différence entre CA/PF et azélastine n'a pas d'importance clinique.

Regroupés, les résultats des études examinées ici indiquent que l'association CA/PF est supérieure à sa composante antihistaminique azélastine employée seule, mais qu'elle n'est pas toujours supérieure au fluticasone intranasal seul.

Effets néfastes

Les études examinées ne rapportent pas de décès, et les incidents indésirables graves sont rares (voir le tableau 1). Dans toutes les études, les incidents indésirables apparus au traitement sont plus fréquents dans les groupes de l'association CA/PF (10 % à 14 %) et de l'azélastine (8 % à 11 %) que dans les groupes du fluticasone (6 % à 9 %) et du placebo (4 % à 9 %). Pour la plupart, les incidents indésirables sont légers. La dysgueusie (5 %), l'épistaxis (3 %) et la céphalée (2 %) sont les incidents indésirables les plus courants pendant le traitement par CA/PF (données des études regroupées). Le tableau des incidents indésirables observés pendant le traitement par CA/PF au cours d'une étude de l'innocuité d'un an (étude MP4000) correspond à celui établi dans les études dont il est question ici.

Autres considérations

Dans son examen de la documentation, le PCEM constate que les preuves au sujet de l'efficacité supérieure de l'azélastine comparativement aux antihistaminiques oraux sont contradictoires et qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour conclure à l'existence de quelque différence que ce soit sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité entre l'azélastine et d'autres antihistaminiques administrés par la voie intranasale.

Le présent examen de l'efficacité et de l'innocuité de l'association CA/PF concorde selon toute apparence avec les attentes des patients voulant que le traitement procure des effets bénéfiques précis, notamment une amélioration de la respiration nasale et du sommeil, au même titre que le ferait un antihistaminique seul. Cependant, alors que l'association d'azélastine et de fluticasone atténuerait vraisemblablement les symptômes dans une plus grande mesure que l'antihistaminique seul, les preuves cliniques ne vont pas jusqu'à dire qu'elle ferait mieux que le fluticasone intranasal seul.

Conclusion

Les résultats de quatre études [MP4002 (N = 832), MP4004 (N = 779), MP4006 (N = 1 801) et MP4001 (N = 610)] indiquent que le traitement de la RAS durant 14 jours par l'association CA/PF, réunissant l'azélastine (antihistaminique) et le fluticasone (corticostéroïde) dans un vaporisateur nasal, procure un meilleur soulagement des symptômes nasaux (rTNSS) et oculaires (rTOSS) et une meilleure qualité de vie (questionnaire RQLQ) que le placebo. Comparativement à l'azélastine, l'association CA/PF atténue les symptômes nasaux et améliore la qualité de vie dans une plus grande mesure, mais ne fait pas mieux pour ce qui est des symptômes oculaires selon les études examinées ici. Comparativement au fluticasone, l'association CA/PF procure un meilleur soulagement des symptômes nasaux, mais son effet sur les symptômes oculaires n'est pas constant et il n'améliore pas plus la qualité de vie. Rien ne dit avec certitude que les différences entre l'association et ses éléments individuels, mentionnées ci-dessus, sont d'importance clinique. L'association a un début d'action (en 30 à 45 minutes) plus rapide que le placebo, mais elle n'est pas significativement différente sur ce plan de l'azélastine ou du fluticasone intranasal seul. Les quatre études dressent un tableau semblable de l'innocuité de CA/PF. Elles ne rapportent pas de décès ni d'incidents indésirables graves, et la plupart des incidents indésirables apparus au traitement sont d'intensité légère. Ensemble, les résultats indiquent que l'association procure un meilleur soulagement des symptômes nasaux que la monothérapie par un antihistaminique ou un corticostéroïde en inhalation, mais la différence avec le fluticasone seul ne revêt pas d'importance clinique. Les preuves au sujet de l'effet sur les symptômes oculaires et la qualité de vie ne soutiennent pas le fait que l'association CA/PF est mieux que la monothérapie par un antihistaminique ou un corticostéroïde en inhalation.

SOMMAIRE DU PCEM SUR DYMISTA

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

Étude	Paramètres cliniques	CA/PF	Azélastine	Fluticasone	Placébo
Variation de rTNSS (population vue sous l'angle de l'intention de traiter)					
MP4002	N	207	208	207	209
	Δ (IC à 95 %)ª; valeur P	---	-1,38 (-2,22 à -0,54); 0,001	-0,9 (-1,74 à -0,07); 0,034	-2,69 (-3,48 à -1,91); <0,001
MP4004	N	193	193	188	199
	Δ (IC à 95 %)ª; valeur P	---	-1,00 (-1,90 à -0,09); 0,032	-0,99 (-1,91 à -0,05); 0,038	-2,51 (-3,33 à -1,67); <0,001
MP4006	N	448	445	450	448
	Δ (IC à 95 %)ª; valeur P	---	-0,71 (-1,30 à -0,13); 0,016	-0,64 (-1,22 à -0,07); 0,029	-2,13 (-2,70 à -1,57); <0,001
MP4001	N	153	152	151	150
	Δ (IC à 95 %)ª; valeur P	---	-2,06 (-2,98 à -1,14); <0,001	-1,47 (-2,44 à -0,50); 0,003	-3,11 (-4,03 à -2,19); <0,001
Variation de rTOSS (population vue sous l'angle de l'intention de traiter)					
MP4002	N	207	208	207	209
	Δ (IC à 95 %)ª; valeur P	---	-0,25 (-0,90 à 0,41); 0,457	-0,52 (-1,14 à 0,10); 0,097	-1,17 (-1,77 à -0,57); <0,001
MP4004	N	193	192	188	199
	Δ (IC à 95 %)ª; valeur P	---	-0,60 (-1,25 à 0,05); 0,069	-0,88 (-1,54 à -0,23); 0,009	-1,54 (-2,16 à -0,92); <0,001
MP4006	N	448	443	450	448
	Δ (IC à 95 %)ª; valeur P	---	-0,03 (-0,47 à 0,42); 0,912	-0,26 (-0,69 à 0,18); 0,247	-1,07 (-1,50 à -0,64); <0,001
MP4001	N	153	152	151	150
	Δ (IC à 95 %)ª; valeur P	---	-0,71 (-1,49 à 0,06); 0,071	-1,16 (-1,91 à -0,42); 0,002	-2,01 (-2,70 à -1,33); <0,001
Variation du score au questionnaire RQLQ (population vue sous l'angle de l'intention de traiter)					
MP4002	Δ Moyenne MC; valeur P	---	-0,28; 0,029	-0,01; 0,907	-0,79; <0,001
MP4004		---	-0,28; 0,031	-0,20; 0,123	-0,71; <0,001
MP4006		---	-0,17; 0,043	-0,04; 0,629	-0,56; <0,001
MP4001		---	-0,43; 0,005	-0,17; 0,286	-0,59; <0,001
Études	Paramètres d'innocuité	CA/PF	Azélastine	Fluticasone	Placébo
Données regroupées des études MP4002, MP4004 et MP4006 ^b					
	N	853	851	846	862
<i>Abandons</i>					
	n (%)	38 (4,5)	38 (4,5)	35 (4,1)	36 (4,2)
<i>Abandons pour cause d'effets indésirables</i>					
	n (%)	10 (1,2)	6 (0,7)	4 (0,5)	9 (1,0)
<i>Incidents indésirables graves</i>					
	n (%)	2 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
<i>Effets néfastes notables</i>					
	Dysgueusie, n (%)	30 (3,5)	44 (5,2)	4 (0,5)	2 (0,2)
	Épistaxis, n (%)	15 (1,8)	12 (1,4)	13 (1,5)	15 (1,7)
	Céphalée, n (%)	12 (1,4)	14 (1,6)	15 (1,8)	6 (0,7)

SOMMAIRE DU PCEM SUR DYMISTA

Étude	Paramètres cliniques	CA/PF	Azélastine	Fluticasone	Placébo
MP4001	N	153	153	153	151
	<i>Abandons</i>				
	n (%)	8 (5,2)	9 (5,9)	9 (5,9)	7 (4,6)
	<i>Abandons pour cause d'effets indésirables</i>				
	n (%)	1 (0,7)	3 (2,0)	1 (0,7)	1 (0,7)
	<i>Incidents indésirables graves</i>				
	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	<i>Effets néfastes notables</i>				
	Dysgueusie, n (%)	11 (7,2)	3 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Épistaxis, n (%)	6 (3,9)	3 (2,0)	6 (3,9)	5 (3,3)
	Céphalée, n (%)	3 (2,0)	1 (0,7)	5 (3,3)	1 (0,7)

Δ = différence entre les traitements; CA/PF = association médicamenteuse de chlorhydrate d'azélastine et de propionate de fluticasone; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; MC = moindres carrés; PSS = pas statistiquement significatif; RQLQ = questionnaire Rhinoconjunctivitis Quality of Life; rTNSS = score total réfléchi des symptômes nasaux; rTOSS = score total réfléchi des symptômes oculaires.

^aL'intervalle de confiance de la différence entre les traitements correspond à la variation moyenne par les moindres carrés sous traitement par CA/PF (ou variation moyenne par les moindres carrés en pourcentage) moins la variation moyenne par les moindres carrés (ou variation moyenne par les moindres carrés en pourcentage) du comparateur indiqué.

^bDonnées regroupées des études MP4002, MP4004, et MP4006 par l'examineur de l'ACMTS.