

ENERZAIR^{MC} BREEZHALER^{MC}

Asthme grave

Avis transmis au ministre en novembre 2020

Marque de commerce : Enerzair Breezhaler

Dénomination commune : Indacatérol (acétate d')/glycopyrronium (bromure de)/mométasone (furoate de)

Fabricant : Novartis

Forme : Poudre pour inhalation avec applicateur

Teneur : 150 µg – 50 µg – 160 µg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Enerzair^{MC} Breezhaler^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien de l'asthme grave, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement de l'asthme et d'autres maladies obstructives réversibles des voies respiratoires, chez les personnes :
 - dont le contrôle de la maladie est insuffisant malgré l'utilisation d'une association d'un agoniste β_2 à longue action et d'un corticostéroïde en inhalation pris à une dose moyenne ou élevée;
 - et
 - ayant présenté au moins une exacerbation dans la dernière année. Par exacerbation, on entend une aggravation des symptômes d'asthme nécessitant des soins médicaux d'un médecin, une visite à l'urgence ou une hospitalisation et requérant l'usage d'un corticostéroïde oral.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Energair^{MC} Breezhaler^{MC} est une association à doses fixes pour inhalation orale unique quotidienne d'acétate d'indacatérol (IND), un agoniste β_2 à longue action (BALA), de bromure de glycopyrronium (GLY), un antimuscarinique à longue action (AMLA), et de furoate de mométasone (MF), un corticostéroïde inhalé (CSI). Cette trithérapie est indiquée « pour le traitement d'entretien de l'asthme chez l'adulte, quand l'asthme n'est pas bien maîtrisé malgré un traitement d'entretien associant un bêta2-agoniste à longue durée d'action (BALA) et un corticostéroïde pour inhalation (CSI) pris en dose intermédiaire ou élevée, après la survenue d'au moins une crise d'asthme au cours des 12 mois précédents ». Aucun inhalateur combinant une triple association BALA/AMLA/CSI à doses fixes n'est actuellement inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien de l'asthme. Les trois composantes individuelles d'Energair^{MC} Breezhaler^{MC} figurent présentement dans la section régulière des listes des médicaments. Il s'agit de l'IND (Onbrez^{MC} Breezhaler^{MC}), du GLY (Seebri^{MC} Breezhaler^{MC}) et du MF (Asmanex^{MC} Twisthaler^{MC}). Trois autres AMLA sont inscrits sur les listes sans restriction : l'aclidinium (Turdoza^{MC} Genuair^{MC}), l'uméclidinium (Incruse^{MC} Ellipta^{MC}) et le tiotropium sous forme de capsule pour inhalation (Spiriva^{MC} HandiHaler^{MC}) ou de solution pour inhalation (Spiriva^{MC} Respimat^{MC}). À noter que seule la solution pour inhalation de tiotropium (Spiriva^{MC} Respimat^{MC}) possède une indication de Santé Canada dans le traitement de l'asthme, les autres étant approuvés pour le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Les associations BALA/CSI inscrites sur les listes des médicaments à certaines conditions sont : salmétérol/propionate de fluticasone (Advair^{MC} et versions génériques), vilantérol/fluticasone (Breo^{MC} Ellipta^{MC}), formotérol/budésonide (Symbicort^{MC}), et formotérol/furoate de mométasone (Zenhale^{MC}). La bithérapie IND/MF (Ateectura^{MC} Breezhaler^{MC}) en inhalation orale fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux. Il s'agit de la première évaluation d'Energair^{MC} Breezhaler^{MC} par l'INESSS pour cette condition.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

Plusieurs associations à doses fixes de BALA/CSI, sous forme de dispositifs d'administration différents, sont remboursées sous certaines conditions chez les personnes asthmatiques. Cependant, une proportion non négligeable de patients ne parvient pas à obtenir une maîtrise adéquate de leurs symptômes malgré l'utilisation d'une association BALA/CSI à dose moyenne ou élevée. L'ajout d'un AMLA tel que le tiotropium en solution inhalée peut alors s'avérer nécessaire et est d'ailleurs recommandé par les lignes directrices comme traitement de contrôle chez les patients atteints d'asthme grave et persistant ([GINA 2020](#), SCT 2017). Les AMLA étant tous inscrits dans la section régulière des listes, en pratique, la préférence d'un AMLA par rapport à un autre est davantage guidée par le choix du dispositif d'administration le plus adapté aux besoins du patient. Actuellement, différents inhalateurs sont inscrits sur les listes des médicaments, en monothérapie ou en bithérapie à doses fixes, et ces derniers peuvent être associés pour former une trithérapie pour cette condition. Une option supplémentaire qui offrirait une meilleure maîtrise des symptômes, une amélioration de la fonction pulmonaire et de la qualité de vie, une diminution des exacerbations tout en étant bien toléré et dont la posologie et le mode d'administration permettraient d'optimiser l'observance, est toujours recherchée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Seuil de pertinence clinique des mesures d'évaluation

Des seuils de pertinence clinique ont été établis ou proposés par les experts pour certaines mesures d'évaluation dans le traitement de l'asthme. Ceux-ci sont :

- Pour le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) minimal, une augmentation de 100 ml entre l'effet du médicament à l'étude et le placebo est nécessaire pour conclure à une différence cliniquement significative. Cette différence provient d'un consensus entre experts et elle ne fait pas l'objet d'une publication. Selon les experts, elle peut être extrapolée à la comparaison entre une trithérapie et une bithérapie. Son appréciation doit être faite au regard du VEMS de base et en ajout aux critères de maîtrise de l'asthme.
- Pour le questionnaire qui évalue le contrôle de l'asthme (*Asthma Control Questionnaire, ACQ-7*), une diminution de 0,5 point ou plus est considérée comme étant cliniquement significative (GINA 2020). Toutefois, cette différence est presque impossible à atteindre lorsque les groupes comparés reçoivent déjà un CSI, puisque c'est l'effet anti-inflammatoire de ce dernier qui améliore le plus le résultat à l'ACQ-7 (Bateman 2015). Un bronchodilatateur influence moins ce paramètre.
- La différence entre les pourcentages de répondants au score ACQ-7 permet entre autres d'apprécier différemment le contrôle de l'asthme entre les groupes lorsque la différence entre ceux-ci n'atteint pas le seuil de pertinence clinique au questionnaire ACQ-7. Toutefois, il n'existe pas de seuil de signification clinique permettant de statuer sur un pourcentage clairement défini.
- Pour le questionnaire évaluant la qualité de vie (*Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ*), une augmentation de 0,5 point ou plus est jugée cliniquement significative (Juniper 1994). Toutefois, cette différence est presque impossible à atteindre lorsqu'au moins un des groupes reçoit déjà un CSI.
- La fréquence des exacerbations est un paramètre d'évaluation important, l'exacerbation étant un signe d'asthme mal contrôlé. Selon les experts, c'est un élément clinique essentiel à considérer en cas d'augmentation de doses ou de changement de traitement. Toutefois, il n'y a pas de seuil de pertinence clinique établi. La durée minimale d'une étude devrait être d'un an afin d'inclure toutes les exacerbations saisonnières. Cependant, une durée de 12 semaines pourrait être considérée si une différence est observée. Dans le cas contraire, il est possible que la courte durée n'ait pas permis de prendre en compte les variations saisonnières pouvant provoquer des exacerbations.

Analyse des données

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique de l'association IND/GLY/MF, les essais IRIDIUM (Kertsjens 2020) et ARGON (Gessner 2020) ont été considérés.

L'essai IRIDIUM est une étude de supériorité, multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu. D'une durée de 52 semaines, elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association à doses fixes IND/GLY/MF à celles de l'association IND/MF, toutes deux administrées une fois par jour au moyen de l'inhalateur Breezhaler^{MC}. L'essai inclut un groupe de référence recevant l'association salmétérol/fluticasone (SAL/FLU) à raison d'une inhalation deux fois par jour au moyen du dispositif Diskus^{MC}. Cette étude regroupe 3 092 personnes âgées de 18 à 75 ans, atteintes d'asthme non contrôlé en dépit d'un traitement d'au moins trois mois par une association BALA/CSI à dose moyenne ou élevée. Un diagnostic d'asthme devait être documenté depuis au moins un an avant l'inclusion à l'étude. Les patients devaient avoir présenté au moins une exacerbation d'asthme au cours de l'année précédente, définie par une aggravation des symptômes qui nécessite une visite à l'urgence, une hospitalisation, la prise d'un corticostéroïde oral et des soins médicaux. Un VEMS inférieur à 80 % de la valeur prédite et

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

augmenté d'au moins 12 % et de 200 ml suivant l'administration de salbutamol ou d'albutérol était requis pour être admissible. Les participants devaient être symptomatiques, définis par un score au ACQ-7 d'au moins 1,5 point.

Durant les deux semaines précédant leur inclusion dans l'étude, tous les sujets ont reçu en mode ouvert une association BALA/CSI à dose moyenne. Ils ont ensuite été répartis, pour recevoir les traitements selon les schémas posologiques suivants :

- l'association IND/GLY/MF à la dose moyenne de 150 µg – 50 µg – 80 µg;
- l'association IND/GLY/MF à la dose élevée de 150 µg – 50 µg – 160 µg;
- l'association IND/MF à la dose moyenne de 150 µg – 160 µg;
- l'association IND/MF à la dose élevée de 150 µg – 320 µg;
- l'association SAL/FLU à la dose élevée de 50 µg – 500 µg.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation du VEMS minimal après 26 semaines, par rapport à la valeur initiale, de l'association IND/GLY/MF comparativement à l'association IND/MF. Le paramètre d'évaluation secondaire clé est la variation du score ACQ-7 de l'association IND/GLY/MF et la combinaison IND/MF après 26 semaines, par rapport à sa valeur de base. Une analyse de supériorité est effectuée pour ces deux paramètres. Le critère de supériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) est supérieure à zéro pour la différence entre les traitements. Par ailleurs, une comparaison descriptive est réalisée entre le groupe de patients ayant reçu la trithérapie IND/GLY/MF et celui des patients recevant la combinaison SAL/FLU. Les principales comparaisons effectuées sont les suivantes : la dose moyenne de IND/GLY/MF avec celle de IND/MF et la dose élevée de IND/GLY/MF avec celle de IND/MF. Seuls les résultats relatifs à la dose élevée de la trithérapie IND/GLY/MF sont d'intérêt puisque c'est celle qui a été approuvée par Santé Canada. Les principaux résultats, selon l'analyse sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats de l'étude IRIDIUM (Kerstjens 2020)

Paramètre d'évaluation (résultat)	IND/GLY/MF 150 µg – 50 µg – 160 µg ID (n = 619)	IND/MF 150 µg – 320 µg ID (n = 618)	SAL/FLU ^g 50 µg –500 µg BID (n = 618)
Variation du VEMS ^{a,b} (ml) Différence ^c (IC95 %), valeur p IND/GLY/MF c. IND/MF IND/GLY/MF c. SAL/FLU	320 65 (31 à 99), p < 0,001 119 (85 à 154), p < 0,001	255	201
Variation à l'ACQ-7 ^{b,d} (points) Différence ^c (IC95 %), valeur p IND/GLY/MF c. IND-MF IND/GLY/MF c. SAL-FLU	-0,975 0,014 (-0,066 à 0,094), p = 0,73 -0,086 (-0,165 à -0,006), p = 0,034	-0,989	-0,889
Proportion à l'ACQ-7 ^{b,e} ≥ 0,5 point RC (IC95 %), valeur p IND/GLY/MF c. IND-MF IND/GLY/MF c. SAL-FLU	71,2 % 0,92 (0,70 à 1,20), p = 0,54 1,21 (0,93 à 1,57), p = 0,15	74,2 %	67,4 %
Fréquence annuelle des exacerbations graves ^{f,g} RR (IC95 %), valeur p IND/GLY/MF c. IND-MF IND/GLY/MF c. SAL-FLU	0,26 0,78 (0,61 à 1,00), p = 0,05 0,58 (0,45 à 0,73), p < 0,001	0,33	0,45

BID : Deux fois par jour; c. : Contre; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; ID : Une fois par jour; IND/GLY/MF : Indacatérol/glycopyrronium/mométasone (furoate de); IND/MF : Indacatérol/mométasone (furoate de); SAL/FLU : Salmétérol/fluticasone; RC: Rapport de cote (*odds ratio*); RR : Rapport des taux d'incidence (*rate ratio*).

a Volume expiratoire maximal en une seconde. Ce paramètre est mesuré en période de creux à 26 semaines.

b Variation par rapport aux valeurs de base de la moyenne des moindres carrés.

c Différence de la moyenne des moindres carrés.

d Questionnaire qui évalue la maîtrise des symptômes selon 7 éléments, soit 5 items reliés aux symptômes, l'usage d'un bronchodilatateur de secours, et le VEMS prébronchodilatateur (*Asthma Control Questionnaire, ACQ-7*). Le score peut varier de 0 à 6, celui-ci diminue avec l'amélioration des symptômes. Une diminution de 0,5 point ou plus est jugée cliniquement significative. Ce paramètre est mesuré à 26 semaines.

e Proportion de patients dont les résultats atteignent le seuil de pertinence clinique à l'ACQ-7. Ce paramètre est mesuré à 26 semaines.

f Mesurée à 52 semaines; l'exacerbation grave est définie par une aggravation des symptômes d'asthme nécessitant des corticostéroïdes systémiques pendant au moins 3 jours consécutifs et le besoin d'une visite à l'urgence ou une hospitalisation ou décès dû à l'asthme.

g Paramètre d'évaluation exploratoire en raison de l'analyse hiérarchique.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude IRIDIUM sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologie : le nombre de sujets et la durée de l'étude sont suffisants, la répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté.
- Les caractéristiques de base des patients sont comparables entre les groupes.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont appropriés. Les patients sont âgés en moyenne de 52 ans avec un diagnostic d'asthme établi depuis environ 18 ans. À leur inclusion, ils étaient symptomatiques, avec un asthme insuffisamment contrôlé, défini par un score de base au ACQ-7 d'environ 2,5 points. Une valeur de VEMS moyen de base à 55 % de la valeur prédictive est pertinente puisque c'est celle qui est couramment utilisée dans les études portant sur l'asthme grave.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- La majorité des participants inclus (62 %) recevait une association BALA/CSI à dose moyenne (étape 4 du GINA) comparativement à 37 % de sujets qui prenaient des doses élevées (étape 5 du GINA). En pratique clinique, selon les experts, la majorité des patients recevraient des BALA/CSI à doses élevées avant de passer à l'association IND/GLY/MF. De fait, l'ajout du tiotropium est réservé aux patients atteints d'asthme grave et traités par des doses élevées de BALA/CSI qui ne peuvent être davantage augmentées en raison des effets indésirables potentiels. Mis à part ce fait, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec pour cette condition.
- Le choix de l'association IND/MF comme comparateur actif est adéquat. L'avantage est que cela permet d'isoler la composante anticholinergique (GLY) afin de mieux évaluer son effet dans la trithérapie IND/GLY/MF. De plus, une comparaison directe descriptive avec un groupe de référence traité avec SAL/FLU, une association BALA/CSI dont l'usage est répandu en pratique clinique, est d'intérêt.
- La dose de CSI dans la trithérapie IND/GLY/MF diffère de celle de la bithérapie IND/MF. Cependant, cette différence est acceptable puisqu'une équivalence de ces doses a été établie dans une étude *in vitro* d'interaction des composantes. Celle-ci a permis d'ajuster la dose élevée de 320 mg de MF contenu dans l'inhalateur d'IND/MF à celle de 160 mg dans celui de l'association IND/GLY/MF pour obtenir une correspondance des doses élevées de CSI entre les deux traitements.
- Les paramètres d'évaluation principal et secondaires (VEMS et ACQ-7) sont d'intérêts puisqu'il s'agit d'outils reconnus et validés dans l'asthme.
- La fréquence des exacerbations est un paramètre clinique important chez les patients asthmatiques qui sont traités par une trithérapie BALA/AML/CSI. Une diminution du taux d'exacerbation est attendue lorsque le médicament est efficace. Dans l'étude, environ 80 % des sujets avaient présenté au moins une exacerbation de l'asthme au cours des 12 mois précédant leur inclusion, ce qui permet de bien d'apprécier l'effet de la trithérapie sur ce paramètre.

Les résultats à 26 semaines démontrent que l'association IND/GLY/MF est statistiquement supérieure à la combinaison IND/MF pour améliorer la fonction respiratoire, avec une différence de VEMS minimal de 65 ml. Cette amélioration est jugée d'ampleur modeste. Bien qu'elle n'atteigne pas le seuil de signification clinique prédéfini de 100 ml nécessaire pour conclure à une différence clinique significative, elle reflète, selon les experts, l'effet bénéfique de l'ajout d'un bronchodilatateur (AML) à un autre bronchodilatateur (BALA) combiné avec un CSI. Par conséquent, on ne pourrait s'attendre à une augmentation plus importante, considérant qu'il est plus difficile d'obtenir une différence significative du VEMS au fur et à mesure que l'on intensifie le traitement. Ce résultat est également apprécié au regard du VEMS de base et en ajout aux critères de maîtrise de l'asthme.

En ce qui concerne le contrôle de l'asthme évalué au moyen du ACQ-7, on note une certaine amélioration par rapport aux valeurs de base dans chaque groupe; aucune différence statistiquement ni cliniquement significative n'est cependant observée entre le groupe recevant la trithérapie IND/GLY/MF et celui ayant reçu l'association IND/MF. Toutefois, cela est attendu par les experts, car il est démontré que la différence minimale cliniquement significative de 0,5 est pratiquement impossible à atteindre lorsqu'au moins un des groupes reçoit des corticostéroïdes inhalés ([Bateman 2015](#)). Le pourcentage de répondants au score ACQ-7 est par ailleurs également similaire dans les deux groupes.

Puisque la différence de traitement pour le critère d'évaluation secondaire clé n'est pas statistiquement significative, les analyses du taux d'exacerbation sont considérées comme étant descriptives. Les résultats

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

sur ce paramètre suggèrent que la trithérapie IND/GLY/MF est plus efficace que la bithérapie IND/MF pour diminuer la fréquence des exacerbations. Elle réduit notamment la fréquence annuelle des exacerbations graves de 22 %. Les deux associations sont toutefois comparables quant à la diminution des exacerbations modérées à graves (Rapport des taux d'incidence [RR] : 0,85 [IC95 % 0,68 à 1,04]; p = 0,12).

Bien que l'étude n'ait pas été conçue pour tester une supériorité entre les doses élevées de IND/GLY/MF et celles de la combinaison SAL/FLU, les résultats démontrent que la trithérapie est plus efficace que la bithérapie pour améliorer la fonction pulmonaire, avec une différence de VEMS minimal de 119 ml. Cette différence est cliniquement significative, selon les experts et les seuils établis plus haut. Lorsque comparée à l'association SAL/FLU, la trithérapie IND/GLY/MF réduit de 42 % la fréquence annuelle des exacerbations graves, alors que pour les exacerbations modérées à graves, cette diminution est de 36 % (RR [IC95 %] : 0,64 [0,52 à 0,78]; p < 0,001). Cette comparaison est cependant de nature exploratoire.

En ce qui concerne l'innocuité, la fréquence des effets indésirables était comparable entre les groupes de traitement. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés de l'association IND/GLY/MF sont les céphalées, la toux, la dysphonie et les infections urinaires. Il y a eu sept cas de décès rapportés, dont quatre dans le groupe de patients ayant reçu la combinaison IND/MF et deux dans le groupe traité par la trithérapie IND/GLY/MF. Les événements cardiovasculaires étaient la principale cause dans les deux groupes. Ces décès n'étaient cependant pas attribuables au traitement. Globalement, le profil d'innocuité de ces associations médicamenteuses est celui généralement attendu de chacune de leurs composantes.

L'étude ARGON est un essai de non-infériorité, à répartition aléatoire et à insu partiel d'une durée de 24 semaines. Cette étude vise à comparer l'association à doses fixes IND/GLY/MF (deux doses différentes) à la combinaison SAL/FLU en ajout au tiotropium (TIO), sur l'amélioration de la qualité de vie mesurée par le score AQLQ. Le traitement attribué (IND/GLY/MF contre SAL/FLU/TIO) n'est pas à l'insu des participants, ni des investigateurs. L'insu est dit partiel, car les doses de la trithérapie IND/GLY/MF sont masquées. Cet essai regroupe 1 426 patients âgés de 18 ans ou plus, atteints d'asthme non contrôlé. Un diagnostic d'asthme devait être documenté depuis au moins six mois précédant le début de l'étude. Les participants devaient recevoir une association BALA/CSI à dose moyenne ou élevée depuis au moins un mois. Ils devaient avoir présenté, dans la dernière année, au moins une exacerbation grave de l'asthme ayant nécessité les soins d'un médecin ou une visite à l'urgence. Une valeur de VEMS inférieure à 85 % de la valeur prédite et augmentée d'au moins 12 % et de 200 ml suivant l'administration d'un bronchodilatateur était également requise. Les patients devaient être symptomatiques, définis par un score à l'ACQ-7 d'au moins 1,5 point. Parmi les critères d'exclusion d'intérêt figurent un diagnostic de MPOC ou un antécédent d'histoire tabagique de plus de 20 paquets par année. Les sujets ont été répartis pour recevoir les traitements selon les schémas posologiques suivants :

- l'association IND/GLY/MF à la dose de 150 µg – 50 µg – 80 µg, une fois par jour par un dispositif Breezhaler^{MC};
- l'association IND/GLY/MF à la dose de 150 µg – 50 µg – 160 µg, une fois par jour par un dispositif Breezhaler^{MC};
- l'association SAL/FLU à la dose de 50 µg – 500 µg deux fois par jour par un inhalateur Diskus^{MC} en ajout au TIO 5 µg une fois par jour par le dispositif RespiMat^{MC}.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation du score de qualité de vie mesurée au moyen du AQLQ de l'association IND/GLY/MF à dose moyenne ou élevée, par rapport à la combinaison SAL/FLU, à dose

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

élevée, en concomitance avec le TIO, à 24 semaines. La marge de non-infériorité pour ce paramètre est de -0,25 point de réduction. Il est convenu que le critère de non-infériorité est atteint si la valeur p unilatérale ajustée par la multiplicité des tests est inférieure à 0,025. Seuls les résultats relatifs à la dose élevée de la trithérapie IND/GLY/MF sont retenus puisque c'est celle qui a obtenu l'approbation de Santé Canada. Les principaux résultats obtenus, selon la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Principaux résultats de l'étude Argon (Gessner 2020)

Paramètre d'évaluation (résultat à 24 semaines)	IND/GLY/MF (150 µg – 50 µg – 320 µg) ID (n = 476)	SAL/FLU BID+ TIO ID (50 µg – 500 µg + 5 µg) (n = 475)	Différence ^a ou RC ^b ou RR ^c (IC95 %) et valeur p
Variation du score total AQLQ ^{d,e} (point)	0,827	0,753	0,073 (-0,027) ^f p < 0,001 ^g
Proportion à l'AQLQ ≥ 0,5 point ^h	73,3 %	67,8 %	1,33 (1,03 à 1,70) ^b p = 0,013
Variation à l'ACQ-7 ⁱ (point)	-1,172	-1,048	-0,124 (-0,216 à -0,032) ^a p = 0,004
Variation au VEMS ^{j,k} (ml)	334	238	96 (46 à 146) ^a p < 0,001
Fréquence des exacerbations graves ^{k,l}	0,36	0,32	1,14 (0,79 à 1,64) ^c p = 0,494

BID : Deux fois par jour; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; ID : Une fois par jour; IND/GLY/MF : Indacatérol/glycopyrronium/mométagone; SAL/FLU : Salmétérol/fluticasone; TIO : Tiotropium.

a Différence de la moyenne des moindres carrés.

b Rapport de cotes (*odds ratio*).

c Rapport des taux d'incidence (*rate ratio*).

d *Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)* qui mesure la qualité de vie liée à la détérioration fonctionnelle de l'asthme dans 4 domaines sur une échelle de 0 à 32 points. Une augmentation des points indique une amélioration de la qualité de vie. Une augmentation de 0,5 point ou plus est jugée cliniquement significative.

e Variation par rapport aux valeurs de base de la moyenne des moindres carrés.

f Borne inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % (IC97,5 %). La marge de non-infériorité préspecifiée au protocole est de -0,25 point.

g Valeur p de la non-infériorité au seuil unilatéral pour les comparaisons IND/GLY/MF vs SAL/FLU + TIO, la non-infériorité est satisfaite si la valeur p unilatérale ajustée par la multiplicité est inférieure à 0,025.

h Proportion de patients dont les résultats atteignent le seuil de pertinence clinique à l'AQLQ ≥ 0,5 point.

i Questionnaire qui évalue la maîtrise des symptômes selon 7 éléments (5 items reliés aux symptômes, l'usage d'un bronchodilatateur de secours, et le VEMS prébronchodilatateur) (*Asthma Control Questionnaire, ACQ*). Le score peut varier de 0 à 6, celui-ci diminue avec l'amélioration des symptômes. Une diminution de 0,5 point ou plus est jugée cliniquement significative.

j Volume expiratoire maximal en une seconde, mesuré en période de creux.

k Paramètre d'évaluation exploratoire.

l L'exacerbation grave est définie par une aggravation des symptômes d'asthme nécessitant des corticostéroïdes systémiques pendant au moins 3 jours consécutifs et le besoin d'une visite à l'urgence ou bien une hospitalisation ou un décès dû à l'asthme.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. La durée de l'étude de 24 semaines est adéquate.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Le fait que le choix du traitement était connu des patients et des investigateurs est acceptable; toutefois, il aurait été souhaitable de préserver l'insu, d'autant plus que le paramètre principal d'évaluation, l'AQLQ, est un paramètre subjectif basé sur un questionnaire sur la qualité de vie.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont appropriés. Les caractéristiques de base des patients sont équilibrées entre les deux groupes. Les patients sont âgés en moyenne de 52,5 ans et le diagnostic d'asthme a été établi en moyenne 20 ans auparavant. À leur inclusion dans l'étude, les patients étaient symptomatiques et présentaient un asthme non contrôlé, défini par un score de base au ACQ-7 d'environ 3 points. La majorité des patients (79,7 %) ont présenté une exacerbation d'asthme au cours des 12 mois précédant l'étude.
- La moitié des sujets (50 %) étaient traités par une association BALA/CSI à forte dose comparativement à 40 % qui en recevaient une à dose moyenne, à l'inclusion dans l'étude. Les patients sont représentatifs de la population qui serait traitée au Québec par IND/GLY/MF, c'est-à-dire des patients atteints d'asthme non contrôlé malgré la prise d'une combinaison BALA/CSI à dose élevée (correspondant à l'étape 5 de traitement du GINA).
- Le choix du comparateur actif est adéquat puisque les lignes directrices recommandent l'ajout du TIO chez des patients atteints d'asthme non contrôlé par des doses moyennes ou élevées de BALA/CSI. En effet, le TIO est actuellement le seul AMLA qui a été démontré efficace pour améliorer la fonction respiratoire et pour réduire la fréquence des exacerbations ([Kerstjens 2012](#)). Par ailleurs, l'association SAL/FLU est un BALA/CSI utilisé en pratique clinique dans l'asthme.
- La marge de non-infériorité, établie à 0,25 point de réduction au score AQLQ, est adéquate; ce seuil représente en fait la moitié de la valeur de la différence minimale cliniquement significative du score de qualité de vie.
- Le choix de l'AQLQ pour apprécier la qualité de vie comme paramètre d'évaluation principal n'est pas optimal, puisqu'il est démontré qu'il est pratiquement impossible d'atteindre la différence minimale cliniquement importante avec ce paramètre. Selon les experts, le critère de non-infériorité ne pouvait qu'être satisfait considérant ce choix. Par ailleurs, ils mentionnent que les paramètres d'évaluation d'intérêt à considérer devraient être le VEMS afin de mesurer la fonction pulmonaire ainsi que le taux d'exacerbation pour apprécier l'efficacité du traitement sur les symptômes d'asthme.
- Les doses élevées de BALA ou de CSI entre l'association IND/GLY/MF et celle de ses comparateurs sont adéquates.
- Les paramètres d'évaluation secondaires, notamment l'ACQ-7 et le VEMS, sont pertinents puisque ce sont des outils validés et reconnus en asthme.

Les résultats démontrent qu'à 24 semaines, l'association IND/GLY/MF est non inférieure à la combinaison SAL/FLU + TIO, pour améliorer la qualité de vie mesurée par le score AQLQ. Une proportion plus importante de répondants ayant atteint le seuil de pertinence clinique de 0,5 point au score AQLQ est observée dans le groupe de patients recevant la trithérapie IND/GLY/MF, comparativement à celui traité par l'association SAL/FLU + TIO.

L'amélioration de la variation du score ACQ-7 est en faveur de la trithérapie IND/GLY/MF comparativement à l'association SAL/FLU + TIO, avec une différence de -0,124 ($p = 0,004$). Globalement, l'association IND/GLY/MF procure également une amélioration de la fonction pulmonaire comparativement à la combinaison SAL/FLU + TIO, avec une différence du VEMS minimal de 96 ml entre les deux traitements. Selon les experts, bien que cette différence ne l'atteigne pas, elle se rapproche du

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

seuil de signification clinique de 100 ml et présente par conséquent un intérêt certain en clinique. Les deux associations sont d'efficacité similaire quant à la réduction du taux d'exacerbation; toutefois, l'évaluation de ce paramètre étant exploratoire, le résultat doit être interprété avec prudence.

Le profil d'effets indésirables est similaire entre les deux groupes de traitement. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés après les exacerbations de l'asthme sont les nasopharyngites, les bronchites, les pharyngites et les céphalées. La pneumonie est l'effet indésirable grave le plus fréquent dans le groupe de patients traités par l'association IND/GLY/MF (5 cas), comparativement à aucun cas dans celui recevant la combinaison SAL/FLU + TIO. Globalement, le profil d'innocuité de ces associations médicamenteuses correspond au profil reconnu de chacune de leurs composantes.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association de patients.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les informations mentionnées proviennent des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les lignes directrices canadiennes et mondiales recommandent l'ajout d'un AMLA, notamment le TIO en solution inhalée, chez des patients des étapes 4 et 5 du GINA, soit ceux atteints d'asthme mal contrôlé malgré des doses moyennes ou élevées de BALA/CSI. Or actuellement, ces patients reçoivent la combinaison BALA/CSI + AMLA dans deux inhalateurs séparés. La disponibilité d'une triple association BALA/AMLA/CSI en un seul dispositif pour une administration unique quotidienne permet de simplifier la prise. Cela pourrait contribuer à une meilleure adhésion au traitement afin de prévenir les exacerbations et d'obtenir une meilleure prise en charge des symptômes. La principale contrainte possible du Breezhaler^{MC} est liée au besoin d'insérer manuellement une capsule à l'intérieur du dispositif avant l'inhalation. Cette manipulation pourrait être difficile pour certains patients, notamment ceux ayant des problèmes de dextérité.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'association indacatérol/glycopyrronium/mométasone (IND/GLY/MF) est démontrée pour le traitement d'entretien de l'asthme grave.

Motifs de la position unanime

- L'association IND/GLY/MF à dose élevée est plus efficace que la combinaison indacatérol/mométasone à dose correspondante, pour améliorer la fonction pulmonaire. L'ampleur de cet effet est jugée modeste. Les deux associations sont d'efficacité comparable sur le contrôle des symptômes de l'asthme.
- La trithérapie IND/GLY/MF diminue la fréquence des exacerbations graves comparativement à l'association indacatérol/mométasone.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Le profil d'innocuité est comparable entre les deux traitements. Les effets secondaires les plus fréquemment mentionnés sont les céphalées, la toux, la dysphonie et les infections urinaires.
- L'association IND/GLY/MF est non inférieure à la combinaison salmétérol/fluticasone en ajout au tiotropium, pour améliorer la qualité de vie. Elle améliore significativement les symptômes de maîtrise de l'asthme ainsi que la fonction pulmonaire. Ces deux associations sont semblables quant à la réduction du taux d'exacerbation.
- Actuellement, différents inhalateurs sont inscrits sur les listes des médicaments, en monothérapie ou en bithérapie à doses fixes, et peuvent être associés pour former une trithérapie pour cette condition. Par conséquent, l'association à doses fixes IND/GLY/MF ne comble pas un besoin de santé. Elle constitue une option supplémentaire de trithérapie dont le principal avantage réside dans son administration unique quotidienne en un seul inhalateur, ce qui facilite l'adhésion au traitement.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'un dispositif d'inhalation contenant 30 doses de l'association IND/GLY/MF, à la teneur de 150 µg – 50 µg – 160 µg, est de 103 \$. Son coût de traitement annuel, à raison d'une inhalation quotidienne, est de 1 234 \$. Il est inférieur à celui des autres trithérapies, soit les associations BALA/CSI à dose élevée de CSI (865 à 1 950 \$) en combinaison avec un AMLA (600 à 637 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'association IND/GLY/MF comparativement aux autres associations BALA/CSI à dose élevée en combinaison avec un AMLA pour le traitement d'entretien de l'asthme. Cette analyse s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité provenant des études IRRIDIUM et ARGON, lesquelles avantageraient, selon le fabricant, l'association IND/GLY/MF, notamment au regard du taux d'exacerbations.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, au regard des données cliniques de l'étude ARGON, il reconnaît plutôt que l'efficacité et l'innocuité de l'association IND/GLY/MF sont similaires à celles de l'association SAL/FLU en combinaison avec le tiotropium. Par ailleurs, l'INESSS reconnaît l'équivalence des BALA/CSI à dose équipotente ([Breo 2016](#)) et, selon les experts consultés, elle serait préservée malgré l'ajout d'un AMLA. Ainsi, un devis de minimisation des coûts, en comparaison des associations de BALA/CSI à dose élevée de CSI en combinaison avec un AMLA, est retenu par l'INESSS.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant l'association indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone aux autres associations BALA/CSI à dose élevée en combinaison avec un AMLA, pour le traitement d'entretien de l'asthme (INESSS)

Régime	Coût de traitement annuel ^a	Parts de marché ^b
Indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone	1 425 \$	s. o.
ASSOCIATIONS BALA/CSI + AMLA (À DOSE ÉLEVÉE DE CSI)		
Coût moyen pondéré ^c	2 332 \$	
Salmétérol/propionate de fluticasone ^d + AMLA	1 807 \$	33 %
Formotérol/budésonide + AMLA	2 963 \$	11 %
Formotérol/furoate de mométasone + AMLA	2 113 \$	31 %
Vilantérol/furoate de fluticasone + AMLA	2 380 \$	25 %

AMLA : Antimuscarinique à longue action; BALA : Agoniste β_2 à longue action; CSI : Corticostéroïde inhalé; s. o. : Sans objet.

- a Il inclut le coût d'acquisition des médicaments, le coût moyen en services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Parts obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période s'échelonnant du 1^{er} août 2019 au 31 juillet 2020.
- c Le coût de traitement annuel inclut celui du BALA/CSI, auquel s'ajoute celui d'un AMLA. Ce dernier est estimé en moyenne à 774 \$ et calculé en pondérant l'utilisation des différents inhalateurs comprenant le tiotropium, l'aclidinium, le glycopyrronium et l'uméclidinium.
- d Regroupe les produits contenant la version originale et ses versions génériques. Le cas échéant, la méthode du prix le plus bas (PPB) s'applique.

Ainsi, selon l'analyse effectuée par l'INESSS, le coût de traitement annuel de l'association IND/GLY/MF est inférieur au coût moyen pondéré de ses comparateurs, soit les associations BALA/CSI à dose élevée en combinaison avec un AMLA.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'association IND/GLY/MF pour le traitement d'entretien de l'asthme. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Approche employée	Mixte	Statistiques de facturation
Proportion des unités qui correspondent à une utilisation pour le traitement de l'asthme	■ à ■ %, selon le BALA/CSI et l'intensité de la dose de CSI	s. o.
Proportion de patients dont l'asthme n'est pas contrôlé malgré l'utilisation d'une association BALA/CSI	■ %	s. o.
Proportion de patients dont l'asthme n'est pas contrôlé malgré l'utilisation d'une association BALA/CSI et l'usage concomitant d'un AMLA	■ %	s. o.
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans), leur asthme n'étant pas contrôlé malgré l'utilisation de : BALA/CSI ^a BALA/CSI + AMLA ^a	■, ■ et ■	s. o.
Nombre d'ordonnances incidentes standardisées (sur 3 ans), pour les patients : Nouvellement traités par un BALA/CSI + AMLA (naïfs) ^a Qui changent de BALA/CSI + AMLA (transferts) ^a	s. o.	9 545, 10 096 et 10 651 ^b 16 521, 17 576 et 18 546 ^b
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du médicament (sur 3 ans)	BALA/CSI : ■, ■ et ■ % BALA/CSI + AMLA : ■, ■ et ■ %	Naïfs : 5, 10 et 15 % Transferts : 20, 30 et 40 %
Provenance de ses parts de marché	BALA/CSI + AMLA	BALA/CSI + AMLA
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût de traitement, pour une dose élevée de CSI ^c Indacatérol/glycopyrronium/furoate de mométasone	<u>Annuel</u> ■ \$	<u>Mensuel</u> 119 \$
Salmétérol/propionate de fluticasone Diskus ^{MC}	■ \$	86 \$
Salmétérol/propionate de fluticasone	■ \$	146 \$
Formotérol/budésonide	■ \$	182 \$
Vilantérol/furoate de fluticasone	■ \$	134 \$
Formotérol/furoate de mométasone	■ \$	112 \$
AMLA ^d	■ \$	65 \$

AMLA : Antimuscarinique à longue action; BALA : Agoniste β_2 à longue action; CSI : Corticostéroïde inhalé; s. o. : Sans objet.

- Bien que la terminologie soit différente entre le fabricant et l'INESSS, les populations admissibles au traitement sont similaires. Toutefois, la méthode employée afin d'estimer leur nombre est distincte.
- Selon les données de facturation de la RAMQ, le nombre annuel moyen d'ordonnances standardisées sur 30 jours par patient incident est de 4 pour les patients naïfs (c.-à-d. commençant un traitement par trithérapie) et de 5 pour les patients effectuant un transfert de traitement. De plus, il est estimé que lors de la poursuite du traitement, ces patients généreront en moyenne 6 ordonnances standardisées par année. Le nombre total d'ordonnances standardisées correspondant est de l'ordre de 9 545, 24 898 et 41 110 pour les patients naïfs et de 16 521, 36 601 et 57 811 pour les patients effectuant un transfert de traitement.
- Il inclut le coût d'acquisition des médicaments, le coût moyen en services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- Dans l'analyse du fabricant, le tiotropium est le seul AMLA retenu. Dans l'analyse de l'INESSS, le coût associé à l'AMLA est calculé en pondérant l'utilisation des différents agents inscrits dans la section régulière des listes, comprenant également l'acéclidinium, le glycopyrronium et l'umécridinium.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Selon le fabricant, des économies de █ \$ sont attendues sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'association IND/GLY/MF à la teneur de 150 µg – 50 µg – 160 µg, et ce, pour le traitement de █ patients.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a apporté un ensemble de modifications et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Approche employée : L'analyse du fabricant repose sur des données de facturation auxquelles ont été appliquées des hypothèses épidémiologiques afin de circonscrire la population admissible au traitement, notamment au regard du contrôle de la maladie et de l'utilisation concomitante d'un AMLA. Dans l'analyse de l'INESSS, l'utilisation des statistiques de facturation de la RAMQ permet d'identifier les patients qui sont naïfs à une trithérapie constituée d'un AMLA en combinaison avec un BALA/CSI ainsi que ceux ayant déjà recours à un AMLA administré en concomitance avec une association BALA/CSI, ce qui permet de réduire l'incertitude. Par ailleurs, le nombre d'unités réclamées est utilisé par le fabricant pour estimer le nombre de patients recevant chacun de ces traitements, en le divisant par le nombre théorique d'unités annuelles. Cette approche suppose l'adhésion parfaite des patients à leur traitement. Or, selon les experts consultés, l'adhésion est un enjeu de taille en asthme. L'INESSS, quant à lui, emploie une approche par ordonnances standardisées pour mieux tenir compte de cet enjeu. En somme, les modifications apportées à l'approche ont pour effet de réduire le nombre d'ordonnances concernées et, par conséquent, les économies attendues.
- Parts de marché : Selon le fabricant, l'association IND/GLY/MF irait chercher █, █ et █ % des parts de marché des patients dont l'asthme n'est pas adéquatement maîtrisé malgré un traitement par association BALA/CSI (c'est-à-dire ceux naïfs à une trithérapie) et █, █ et █ % des parts de marché des patients en trithérapie (c'est-à-dire ceux effectuant un transfert de traitement) au cours des trois années suivant son inscription. Selon les experts consultés, les parts de marché du fabricant semblent surestimées. Bien que l'enjeu d'adhésion soit bien présent en traitement d'entretien de l'asthme et que l'association IND/GLY/MF permette l'utilisation d'un seul dispositif d'inhalation au lieu de deux, certains traitements bien établis sur le marché présentent des particularités qui leur sont propres et qui sont bien connues des cliniciens et des patients. Ainsi, selon eux, il serait peu probable que l'association capture un tel marché sur un horizon temporel de trois ans. Une prise de parts moins agressive a donc été retenue par l'INESSS. Néanmoins, un scénario dans lequel les parts de marché sont rehaussées est exploré en analyse de sensibilité.
- Coût de traitement : Dans l'analyse du fabricant, le tiotropium est le seul AMLA retenu pour le calcul du coût de traitement. Dans l'analyse de l'INESSS, tous les AMLA inscrits dans la section régulière des listes sont retenus, y compris l'acéclidinium, le glycopyrronium et l'umécridinium. Bien qu'ils ne possèdent pas tous une indication reconnue en asthme, ces derniers sont fréquemment utilisés en concomitance avec des associations BALA/CSI, comme en font état les statistiques de facturation de la RAMQ.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'inscription de l'association IND/GLY/MF sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien de l'asthme (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	388 806 \$	1 023 746 \$	1 862 821 \$	3 275 373 \$
Nombre d'ordonnances ^b	3 781	9 957	18 117	31 855
IMPACT NET^c				
RAMQ	-262 380 \$	-692 220 \$	-1 259 632 \$	-2 214 232 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles ^d			-1 660 674 \$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées ^e			-2 989 816 \$

GLY : Glycopyrronium; IND : Indacatérol; MF : Furoate de mométasone.

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Représente l'équivalent d'un nombre d'ordonnances d'une durée standardisée de 30 jours.

c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de 25 % de la prise de parts de marché de l'association IND/GLY/MF (naïfs : 4, 8 et 11 %; transferts : 15, 23 et 30 %).

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prise rehaussée de parts de marché de l'association IND/GLY/MF correspondant à l'estimation initiale du fabricant (naïfs : ■■■, ■■■ et ■■■ %; transferts : ■■■, ■■■ et ■■■ %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies de l'ordre de 2,2 M\$ sont attendues sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de l'association IND/GLY/MF. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle il y aurait environ 31 855 ordonnances de ce traitement remboursées sur cette période.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire l'association indacatérol/glycopyrronium/mométasone (IND/GLY/MF) sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien de l'asthme grave.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- La trithérapie IND/GLY/MF est supérieure à l'association indacatérol/mométasone, pour améliorer la fonction pulmonaire. Elle réduit également le taux d'exacerbations graves comparativement à ses composantes. Les deux associations ont un effet similaire sur la maîtrise des symptômes de l'asthme.
- L'association IND/GLY/MF est non inférieure à la combinaison salmétérol/fluticasone (SAL/FLU) en ajout au tiotropium, pour ce qui est d'améliorer la qualité de vie.
- Le profil d'innocuité de l'association IND/GLY/MF correspond au profil attendu de chacune de ses composantes.
- L'association IND/GLY/MF ne comble pas un besoin de santé, mais facilite l'utilisation d'une trithérapie.
- Le coût de l'association IND/GLY/MF est inférieur au coût moyen pondéré des associations constituées d'un agoniste β_2 à longue action et d'un corticostéroïde inhalé (BALA/CSI), à dose

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

élevée de CSI, en combinaison avec un antimuscarinique à longue action (AMLA), et ce, pour une efficacité et une innocuité jugées similaires. Cela en fait donc une stratégie efficace.

- Des économies de 2,2 M\$ sont attendues sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant son inscription.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'association IND/GLY/MF pour le traitement d'entretien de l'asthme grave constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis de la *Liste des médicaments* et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles des associations BALA/CSI et des AMLA. Un rabais ou une ristourne sur ces médicaments réduirait l'efficacité de l'association IND/GLY/MF. L'analyse d'impact budgétaire serait également défavorablement influencée.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bateman ED, Esser D, Chirila C, et coll.** Magnitude of effect of asthma treatments on Asthma Quality of Life Questionnaire and Asthma Control Questionnaire scores: Systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(4):914-22.
- **FitzGerald JM, Lemiere C, Loughheed MD, et coll.** CTS Guidelines and positions papers. Recognition and management of severe asthma: A Canadian Thoracic Society position statement. *Can J Respir Crit Care Sleep Med* 2017;1(4):199-221.
- **Gessner C, Kornmann O, Maspero J.** Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Resp Med* (En ligne. Page publiée le 26 mai 2020) <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2020.106021>
- **Global Initiative for Asthma.** Global strategy for asthma management and prevention 2020. Disponible au : www.ginasthma.org.
- **Juniper EF, Guyatt GH, Willan A et coll.** Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994;47(1):81-7.
- **Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, et coll.** Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2020;S2213-2600(20)30190-9.
- **Vaidya S, Khindri S, Robinson J, et coll.** Pharmacokinetics (PK) of single doses of mometasone furoate (MF) delivered via the Breezhaler® (BH) and Twisthaler® (TH) devices in healthy subjects. *Eur Respir J* 40 (Suppl 56) (2012) P2145.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).