

ADVAIR^{MC} ET SYMBICORT^{MC} – Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) FÉVRIER 2015

Marque de commerce : Advair 125 et Advair 250

Dénomination commune : Salmétérol (xinafoate de)/fluticasone (propionate de)

Fabricant : GSK

Forme : Aérosol oral

Teneurs : 25 mcg – 125 mcg et 25 mcg – 250 mcg

Marque de commerce : Advair 100 Diskus, Advair 250 Diskus et Advair 500 Diskus

Dénomination commune : Salmétérol (xinafoate de)/fluticasone (propionate de)

Fabricant : GSK

Forme : Poudre pour inhalation

Teneurs : 50 mcg – 100 mcg, 50 mcg – 250 mcg et 50 mcg – 500 mcg

Marque de commerce : Symbicort 100 Turbuhaler et Symbicort 200 Turbuhaler

Dénomination commune : Formotérol dihydraté (fumarate de)/budésonide

Fabricant : AZC

Forme : Poudre pour inhalation

Teneurs : 6 mcg – 100 mcg et 6 mcg – 200 mcg

Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Advair^{MC} Diskus^{MC} 100, 250 et 500 ainsi qu'Advair^{MC} 125 et 250 (ci-après nommés Advair^{MC}) sont des associations à doses fixes pour inhalation orale de salmétérol, un agoniste β_2 à longue action (BALA), et de propionate de fluticasone, un corticostéroïde inhalé (CSI). Pour sa part, Symbicort^{MC} est constitué de formotérol, un agoniste β_2 à longue action et à début d'action rapide, associé à un CSI, le budésonide. Advair^{MC} est indiqué, « chez les adultes, pour le traitement d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), y compris l'emphysème et la bronchite chronique, lorsque l'utilisation d'une association médicamenteuse est jugée appropriée ». Pour sa part, Symbicort^{MC} est indiqué pour « le traitement d'entretien de la MPOC modérée à grave, y compris de la bronchite chronique et de l'emphysème, chez les patients qui présentent des symptômes persistants et des antécédents d'exacerbations, lorsqu'un traitement d'association est approprié ». Chacun des constituants de ces produits est inscrit séparément sur les listes de médicaments.

Des travaux d'évaluation des associations de médicaments en inhalation orale indiquées pour le traitement de la MPOC ont été déployés en raison de la publication de nouvelles études portant sur le traitement de la MPOC et sur l'innocuité des CSI ainsi que de la dernière mise à jour des recommandations du programme *Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) de 2014 relativement au traitement de cette maladie. À cette fin, un groupe d'experts en pneumologie, pharmacie et médecine familiale, dont la pratique est axée sur le traitement des patients atteints de cette maladie, a été formé. C'est dans le cadre de cette démarche que la présente évaluation d'Advair^{MC} et de Symbicort^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé

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

et en services sociaux (INESSS) a été réalisée. Une autre association BALA/CSI, vilantérol/fluticasone (Breo^{MC} Ellipta^{MC}), fait également l'objet d'une recommandation dans les présents travaux.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2004	Advair ^{MC} , Advair ^{MC} Diskus ^{MC} et Symbicort ^{MC} Turbuhaler ^{MC} : Ajout de l'indication pour le contrôle des symptômes de la MPOC – Médicament d'exception
Juin 2008	Advair ^{MC} et Symbicort ^{MC} : Modification d'une indication reconnue pour le traitement de la MPOC au regard des exacerbations – Médicament d'exception

Les indications actuellement reconnues sont les suivantes :

- ◆ 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'un corticostéroïde en inhalation;
- ◆ pour le traitement des personnes souffrant de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée ou grave pour lesquelles le contrôle des symptômes n'est pas atteint malgré l'utilisation en inhalation d'un agoniste β_2 à courte action, d'un agoniste β_2 à longue action et d'un anticholinergique;
- ◆ pour le traitement des personnes souffrant de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée ou grave, qui ont présenté au moins une exacerbation des symptômes de la maladie dans la dernière année, en dépit de l'utilisation régulière en inhalation d'au moins un bronchodilatateur à longue action;

Par exacerbation, on entend une aggravation soutenue et répétée des symptômes qui nécessite une intensification du traitement pharmacologique, comme l'ajout de corticostéroïdes oraux, ou une visite médicale précipitée ou une hospitalisation;

Dans les conditions médicales mentionnées aux paragraphes précédents, les personnes assurées auprès de la RAMQ qui ont déjà obtenu un remboursement pour une association de formotérol dihydraté (fumarate de)/budésonide ou de salmétérol (xinafoate de)/fluticasone (propionate de) dans les 365 jours précédant le 1er octobre 2003 sont admissibles à une continuation de leur traitement.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Dans les présents travaux, l'INESSS a procédé à la révision des indications reconnues pour le paiement des associations BALA/CSI pour le traitement de la MPOC modérée à grave.

Le traitement de la MPOC est symptomatique et vise principalement la réduction des symptômes et l'amélioration de la qualité de vie. Selon plusieurs sociétés savantes (recommandations, prises de position, lignes directrices), les bronchodilatateurs à longue action (BALA et anticholinergique à longue action (ACLA)) sont la pierre angulaire du traitement pharmacologique de la MPOC. Ces médicaments diminuent l'hyperinflation pulmonaire et améliorent le débit expiratoire et la vidange pulmonaire en réduisant le tonus musculaire lisse des voies respiratoires. Ils devraient être le traitement pharmacologique de prédilection chez les

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

patients atteints d'une MPOC qui présentent des symptômes continus et une obstruction des voies respiratoires modérée ou grave.

Les CSI sont des anti-inflammatoires dont l'efficacité pour le traitement de l'asthme est démontrée. Par contre, la physiopathologie de l'asthme est très différente de celle de la MPOC et les bénéfices apportés par les CSI dans le traitement de cette maladie seraient plutôt modestes. Toutefois, leur usage est très répandu. En effet, on estime que plus de 70 % des personnes atteintes d'une MPOC font usage de CSI de façon continue (Barnes 2010, NCGC 2010). Dans la dernière mise à jour des recommandations du programme GOLD, il est recommandé d'ajouter un CSI à un BALA ou à un ACLA seulement chez les personnes atteintes d'une MPOC grave ou très grave, c'est-à-dire dont le VEMS est inférieur à 50 % de la valeur prédite, ou qui ont deux exacerbations ou plus par année. Or, la majorité des personnes faisant usage des CSI à long terme ne font pas partie de ce groupe selon les experts consultés. De plus, selon la prise de position de quatre associations médicales (American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society et European Respiratory Society), une cote 2B (faiblement recommandé) a été attribuée aux associations BALA/CSI malgré une preuve de qualité moyenne (Qaseem 2011). Notons que leurs recommandations sont basées sur une évaluation qui prend en compte la valeur scientifique de l'étude (GRADE) ainsi que les bienfaits et les coûts. L'American College of Chest Physicians en collaboration avec le Canadian Thoracic Society ont récemment publié des lignes directrices sur la prévention des exacerbations aiguës de la MPOC. Selon ces lignes directrices, l'utilisation d'une association BALA/CSI est recommandée pour prévenir les exacerbations aiguës chez les patients atteints d'une MPOC modérée à très grave comparativement à celle d'un BALA (Grade 1C) ou d'un CSI (Grade 1B) en monothérapie, mais ces recommandations reposent sur des preuves de qualité modérée (B) ou de faible et très faible qualité (C) (Criner 2014).

Actuellement, la majorité des études ne sont pas parvenues à démontrer une efficacité incrémentale à l'ajout d'un CSI au BALA sur la fonction respiratoire. L'amélioration du VEMS est principalement due aux effets bénéfiques du BALA et la contribution du CSI est modeste. De plus, les associations médicamenteuses n'auraient aucun effet bénéfique sur la réduction des hospitalisations (Nannini 2012) ainsi que sur la mortalité liée à la MPOC (Yang 2012). L'argumentaire en faveur de l'usage des associations BALA/CSI repose donc sur la prévention des exacerbations. Toutefois, selon une revue systématique réalisée par la collaboration Cochrane, la qualité de la preuve appuyant cette assertion est faible (Nannini). De plus, en raison des possibles biais introduits dans de nombreuses études, notamment la suppression brusque des CSI chez les patients des groupes contrôles et les sujets provenant de pays dont les soins de santé sont très différents de ceux du Québec, il est difficile d'apprécier les bénéfices réels attribués aux CSI dans la réduction des exacerbations sans considérer les effets indésirables qu'ils sont susceptibles de provoquer, et dont certains peuvent être graves de conséquences, notamment chez les personnes âgées. En effet, il a été mis au jour dans plusieurs études que les CSI à fortes doses sont notamment associés à un risque accru de pneumonies, de diabète, d'ostéoporose et de fractures ainsi que de cataractes (Loke 2011, Mattishent 2014, Suissa 2013, Yang). Les experts consultés sont préoccupés par l'usage grandissant et potentiellement inapproprié des CSI pour le traitement de la MPOC modérée ou grave. Ainsi, pour de nombreux patients, le ratio bénéfices/risques semble plutôt défavorable. Cependant, à l'heure actuelle, on ne dispose pas des connaissances scientifiques suffisantes pour déterminer les meilleurs répondants ni quels seraient les patients chez qui l'on pourrait retirer les CSI de façon sécuritaire.

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

Par conséquent, il convient de retarder le plus possible l'usage des CSI en encourageant l'utilisation d'un BALA et d'un ACLA et de réserver l'usage des associations BALA/CSI aux personnes atteintes d'une MPOC qui en ont réellement besoin selon les données scientifiques actuelles, soit celles présentant une MPOC modérée ou grave, qui ont présenté plusieurs exacerbations des symptômes de la maladie. Ainsi, l'INESSS est d'avis qu'il n'est plus cliniquement pertinent de maintenir l'indication reconnue concernant le contrôle des symptômes de la MPOC.

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

Le coût mensuel d'un traitement avec Advair^{MC} varie de 91 \$ à 129 \$ selon la teneur utilisée. Celui de Symbicort^{MC} fluctue de 63 \$ à 81 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, lors de l'évaluation de 2004 (INESSS), les données cliniques émanant de la documentation scientifique avaient permis l'ajout de l'indication reconnue pour le paiement concernant le contrôle des symptômes de la MPOC sans évaluation économique. L'efficacité de cette indication reconnue n'a pas été évaluée dans les présents travaux.

Par contre, lors de la réévaluation de 2008 (INESSS) ces deux produits avaient été considérés comme efficaces lorsque certaines conditions étaient respectées. Les résultats de la majorité des analyses alors retenues montraient que les associations correspondant à l'ajout d'un CSI à un BALA étaient des options coût-efficaces lorsqu'elles étaient utilisées chez des personnes atteintes de MPOC présentant une gravité correspondant à un VEMS inférieur à 50 % de la valeur prédite et qui présentaient une histoire d'exacerbations fréquentes. Les économies notées pour diverses ressources de santé, telles que les visites à l'urgence et les hospitalisations, permettaient d'obtenir des résultats qui avaient été jugés acceptables chez cette population. Les conclusions pharmacoéconomiques au regard de cette indication demeurent les mêmes.

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 réalisée afin d'estimer les répercussions de la modification des indications reconnues pour le paiement d'Advair^{MC} et de Symbicort^{MC}. L'analyse tient compte du fait qu'une clause dérogatoire permettra aux patients déjà traités selon l'indication « pour le traitement des personnes souffrant de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée ou grave pour lesquelles le contrôle des symptômes n'est pas atteint malgré l'utilisation en inhalation d'un agoniste β_2 à courte action, d'un agoniste β_2 à longue action et d'un anticholinergique » de continuer à recevoir leur traitement. Par ailleurs, l'effet de conserver seulement l'indication « pour le traitement des personnes souffrant de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée ou grave, qui ont présenté au moins une exacerbation des symptômes de la maladie dans la dernière année, en dépit de l'utilisation régulière en inhalation d'au moins un bronchodilatateur à longue action » est estimé à partir de l'historique de facturation à la RAMQ du 1^{er} janvier 2013 au 31 juillet 2014.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

Impact budgétaire net de la modification des indications reconnues pour le traitement de la MPOC d'Advair^{MC} et de Symbicort^{MC} dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
INESSS ^a	RAMQ	-77 090 \$	-249 720 \$	-218 929 \$	-545 739 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			-427 318 \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées			-700 729 \$

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

L'estimation des répercussions du retrait d'une des deux indications reconnues concernant le traitement de la MPOC est empreinte d'incertitude. Il s'agit entre autres :

- L'identification d'exacerbations antérieures chez les patients atteints d'une MPOC modérée ou grave peut avoir été sous-estimée. En effet, la recherche a été réalisée en identifiant l'usage antérieur de corticostéroïdes oraux ou d'antibiotiques, mais les banques de données concernant les services hospitaliers n'étant pas accessibles, les visites aux urgences ou les hospitalisations n'ont pas été comptabilisées.
- Il est hasardeux d'estimer le nombre de personnes qui auraient reçu l'association BALA/CSI selon l'indication reconnue retirée et qui recevront à la place les deux médicaments séparément dans deux dispositifs différents.
- Il est difficile de quantifier la proportion de patients pour lesquels l'usage d'une association BALA/CSI sera retardé étant donné l'arrivée d'associations de BALA/ACLA.

Ainsi, des économies d'environ 546 000 \$ seraient à prévoir pour les trois premières années suivant la modification des indications reconnues d'Advair^{MC} et de Symbicort^{MC}. Cette estimation est empreinte d'une grande incertitude.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- Les experts consultés sont préoccupés par l'usage continu des CSI à fortes doses et les risques qui y sont associés tels que les pneumonies et les fractures, étant donné leur faible efficacité chez les patients atteints d'une MPOC modérée ou grave.
- Les données scientifiques actuelles nous montrent qu'il n'est plus cliniquement pertinent de maintenir l'indication reconnue concernant le contrôle des symptômes de la MPOC.
- Les associations à doses fixes BALA/CSI sont des options coût-efficace lorsqu'elles sont utilisées chez des personnes atteintes de MPOC grave et qui présentent une histoire d'exacerbations fréquentes.
- La modification des indications reconnues d'Advair^{MC} et de Symbicort^{MC} entraînerait des économies d'environ 546 000\$ pour les trois années suivant la modification.
- Une clause dérogatoire est nécessaire afin que les personnes utilisant actuellement ces médicaments puissent continuer de le faire.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de modifier les indications reconnues d'Advair^{MC} et de Symbicort^{MC}.

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

Les indications reconnues deviendraient les suivantes :

- ◆ 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'un corticostéroïde en inhalation.

Les associations de formotérol dihydraté (fumarate de)/budésonide et de salmétérol (xinafoate de)/fluticasone (propionate de) demeurent couvertes pour les personnes assurées auprès de la RAMQ qui ont déjà obtenu un remboursement dans les 365 jours précédant le 1er octobre 2003.

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée ou grave, qui ont présenté au moins une exacerbation des symptômes de la maladie dans la dernière année, en dépit de l'utilisation régulière en inhalation d'au moins un bronchodilatateur à longue action.

Par exacerbation, on entend une aggravation soutenue et répétée des symptômes qui nécessite une intensification du traitement pharmacologique, comme l'ajout de corticostéroïdes oraux, une visite médicale précipitée ou une hospitalisation.

Il est à noter que cette association (agoniste β_2 à longue action et corticostéroïde inhalé) ne doit pas être utilisée en concomitance avec un agoniste β_2 à longue action seul ou avec une association d'un agoniste β_2 à longue action et d'un anticholinergique à longue action.

Toutefois, les associations de formotérol dihydraté (fumarate de)/budésonide et de salmétérol (xinafoate de)/fluticasone (propionate de) demeurent couvertes par le régime général d'assurance médicaments pour les personnes assurées ayant utilisé l'un de ces médicaments au cours des 365 jours précédant le 2 février 2015.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Barnes PJ.** Inhaled corticosteroids in COPD: a controversy. *Respiration* 2010, 80:89-95.
- **Criner GC, Bourbeau J, Diekemper RL, et coll.** Prevention of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest* 2014, Oct 16. [Epub ahead of print].
- **Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD.** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. Disponible à : www.goldcopd.org.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Advair^{MC} Diskus^{MC} et Advair^{MC}. Québec, Qc : INESSS;2004. Disponible à : www.inesss.qc.ca/activites/evaluation-des-medicaments/evaluation-des-medicaments/extrait-davis-au-ministre/advair-diskus-et-advair.html
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Symbicort^{MC} Turbuhaler^{MC}. Québec, Qc : INESSS;2004. Disponible à : <http://www.inesss.qc.ca/activites/evaluation-des-medicaments/evaluation-des-medicaments/extrait-davis-au-ministre/symbicort-turbuhaler.html>
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Advair^{MC} – MPOC. Québec, Qc : INESSS;2008. Disponible à : www.inesss.qc.ca/activites/evaluation-des-medicaments/evaluation-des-medicaments/extrait-davis-au-ministre/advair.html
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Symbicort^{MC} – MPOC. Québec, Qc : INESSS;2008. Disponible à : www.inesss.qc.ca/activites/evaluation-des-medicaments/evaluation-des-medicaments/extrait-davis-au-ministre/symbicort.html

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

- **Loke YK, Cavallazzi R, Singh S.** Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systemic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011, 66:699-708.
- **Mattishent K, Thavarajah M, Blanco P, et coll.** Meta-Review: Adverse Effects of Inhaled Corticosteroids Relevant to Older Patients. *Drugs* 2014, 74(5):539-47.
- **Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P.** Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 9:CD006829.
- **National Clinical Guideline Centre.** Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care, 2010. London; 2010. p.1-637.
- **Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et coll.** Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011, 155(3):179-91
- **Suissa S, Patenaude V, Lapi F, et coll.** Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013, 68:1029-36.
- **Yang IA, Clarke MS, Sim EH, et coll.** Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 7:CD002991.

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

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