

Évaluation d'une demande d'ajout à la Liste des médicaments CIUSSS de la Capitale-Nationale: Formotérol/budésonide/glycopyrronium (Breztri ^{MD})	
Par Sylvie Desgagné, pharmacienne	
Noms générique et commercial	FOR-BUD-GLY : Formotérol (fumarate de)/budésonide/glycopyrronium (bromure de) (Breztri ^{MD})
Indication(s) approuvée(s) par Santé Canada	#DIN :02518058 Association d'un corticostéroïde en inhalation (CSI), d'un antagoniste muscarinique à longue durée d'action (AMLA) et d'un bêta2-agoniste à longue durée d'action (BALA) indiquée comme traitement d'entretien à long terme pour réduire les exacerbations liées à la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) et traiter l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints de MPOC.
Liste de médicaments – Établissements	Indication reconnue pour le paiement (CRITÈRES RE384, RE385, RE386) : Pour le traitement d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée ou grave, chez des personnes :
Indication(s) de remboursement RAMQ	<ul style="list-style-type: none"> • ayant présenté au moins deux exacerbations des symptômes de la maladie dans la dernière année en dépit de l'utilisation régulière en inhalation de deux bronchodilatateurs à longue action en association. 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; ou • ayant présenté dans la dernière année au moins une exacerbation des symptômes de la maladie ayant nécessité une hospitalisation en dépit de l'utilisation régulière en inhalation de deux bronchodilatateurs à longue action en association; ou • dont la maladie est associée à une composante asthmatique démontrée par des éléments définis par une histoire d'asthme ou d'atopie pendant l'enfance ou une éosinophilie sanguine élevée ou une amélioration du VEMS après bronchodilatateurs d'au moins 12 % et 200 ml et dont les symptômes ne sont pas bien contrôlés par l'association d'un agoniste β_2 à longue action et d'un corticostéroïde en inhalation; ou • qui reçoivent déjà un agoniste β_2 à longue action, un antimuscarinique à longue action ainsi qu'un corticostéroïde en inhalation depuis un an ou moins.
Comparateurs	L'association vilantérol + fluticasone furoate + uméclidinium (VI-FF-UMEC) (TRELEGY ^{md} ELLIPTA) est la seule trithérapie à dose fixe présentement inscrite sur les listes des médicaments. Il s'agit d'un inhalateur à poudre sèche. Ce dispositif ne convient pas à tous les patients admissibles à une trithérapie et est incompatible avec l'utilisation d'une chambre d'espacement. Selon l'INESSS, l'association FOR-BUD-GLY (Breztri ^{MD}) à doses fixes représente une alternative intéressante pour les patients qui ne peuvent utiliser celle déjà inscrite, en raison de difficultés d'utilisation du mécanisme, d'un débit respiratoire trop faible par exemple, moins de 30 l/min (Haidl 2016) ou de la nécessité d'utiliser une chambre d'espacement.

Posologie	2 inhalations une à deux fois par jour	
	Posologie comparatif #1	Posologie comparatif #2 (si pertinent)
	Advair 1-2 inh BID ET Spiriva 1 inh (capsule) DIE	Indacatérol/glycopyrronium (Ultibro Breezhale ^{MC}) 1 inh DIE ET CSI budésonide (Pulmicort) 1-2 inh BID ou Flovent 125 ou 250 mcg BID
Appréciation des données d'efficacité (Résultats principaux)	<p><i>Selon l'analyse de l'INESSS en 2021 :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les résultats de l'étude ETHOS démontrent que la réduction des exacerbations modérées ou graves observée avec la trithérapie FOR-BUD-GLY est cliniquement significative par rapport à celle de ces comparateurs. - Les données d'une comparaison indirecte permettent de reconnaître une efficacité et une innocuité similaires entre les trithérapies à doses fixes FOR-BUD-GLY et VI-FF-UMEC. Sur la base des résultats obtenus dans une méta-analyse, une efficacité et une innocuité similaires semblent plausibles entre les trithérapies à doses fixes ou non. <ul style="list-style-type: none"> • La trithérapie FOR-BUD-GLY représente une nouvelle option thérapeutique avec un dispositif au mécanisme différent de celui de l'association VI-FF-UMEC. • L'association FOR-BUD-GLY a un coût de traitement mensuel inférieur à celui de l'ensemble des autres trithérapies y compris celles constituées de ses composantes servies en deux inhalateurs, et ce, pour une efficacité et une innocuité jugées comparables. 	
Données d'innocuité - effets indésirables	<p>Le profil d'innocuité global de BREZTRI a été conforme aux effets pharmacologiques connus des médicaments de la classe des CSI, des AMLA et/ou des BALA selon la monographie canadienne. L'évaluation de l'innocuité faite dans le cadre du programme d'études pivots sur BREZTRI a porté sur les 2144 sujets atteints de MPOC d'un essai clinique de 52 semaines et sur les 639 sujets atteints de MPOC d'un essai clinique de 24 semaines.</p> <p>On rapporte : Nausées (1,3%), céphalées (2,7%), spasmes musculaires (2,8%), douleur thoracique (1,0%), pneumonie (4,6%) et candidose buccale (3,0%).</p> <p>Dans l'étude de 52 semaines auprès de sujets atteints de MPOC modérée à grave (N = 8529) qui avaient présenté au moins une exacerbation modérée ou grave de la MPOC dans l'année précédente, l'incidence globale de la pneumonie confirmée a été faible, soit de 4,2 % avec BREZTRI, de 3,5 % avec l'association budésonide/glycopyrronium/fumarate de formotérol. L'utilisation des agents CSI en inhalation en MPOC chronique doit être revue périodiquement. A cet effet, un guide d'usage optimal a été publié par l'INESSS en 2023. On y note que :</p> <p>Le retrait d'un CSI chez une personne peu susceptible d'avoir des exacerbations aiguës pourrait être envisagé en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • présence d'épisodes de pneumonie sévères ou fréquents, associés à un avantage faible du CSI ; • indication originale inappropriée (pas d'histoire d'exacerbation aiguë de la MPOC). 	
Estimation du nombre de patients	<p>Pour l'ensemble du CIUSSS de la Capitale-Nationale, l'association d'Ultibro^{mc} et fluticasone en inhalation (Flovent 125 mcg ou 250 mcg) représente 5 patients.</p> <p>L'association d'Advair^{mc} et de Spiriva^{mc} représente <u>43 patients</u>.</p>	

<p>Estimation des coûts</p>	<p>Breztri = 127,00\$/120 doses</p> <p>Ultibro Breezhaler = 80.59\$/30 doses (indacatérol + glycopyrronium) BALA + AMLA</p> <p>Flovent inhalateur 250 mcg = 37.44 \$ /60 doses (fluticasone) CSI</p> <p>Spiriva capsules 18 mcg = 53.98\$/ 30 doses (tiotropium) AMLA</p> <p>Advair inhalateur 50/250 mcg = 133.89/ 60 doses (salmeterol + fluticasone) BALA + CSI</p> <p>Inspiroto Respimat 2.5/2.5 mcg=63.34\$ 60 doses (olodaterol + tiotropium) BALA + AMLA</p> <p>Pulmicort turbuhaler200 mcg =65.69\$/200 doses (budésonide) CSI</p> <p>Breo Ellipta Inh 200mcg/25 mcg = 121.58/30 doses (vilanterol + fluticasone furoate) BALA + CSI</p>
<p>Impact CIUSSS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Les critères d'utilisation émis par la RAMQ devraient être respectés. A cet effet, le Guide d'usage optimal de l'INESSS est déposé sur la page web de l'UsOpRx. • Le département de pharmacie devra présenter une mise à jour de son formulaire concernant les dispositifs d'aérosolthérapie avec possiblement une règle de substitution. • Quant au nombre de manipulations, il serait moindre tant pour le personnel que pour le patient (qui serait autrement obligé de prendre deux ou trois dispositifs d'inhalation distincts). • Coût : jugé efficient par l'INESSS, donc une économie pourrait être générée.
<p>Conclusion :</p> <p>Lors de l'évaluation de novembre 2021, l'INESSS a conclu que « la valeur thérapeutique de l'association formotérol-budésonide-glycopyrronium (FOR-BUD-GLY) à doses fixes est reconnue pour le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) modérée à très grave. La trithérapie FOR-BUD-GLY est une option thérapeutique supplémentaire dont le dispositif d'inhalation est différent de celui de la trithérapie présentement inscrite sur les listes. L'aérosol oral à usage biquotidien FOR-BUD-GLY requiert un plus faible débit inspiratoire que celui d'un inhalateur de poudre sèche et permet l'ajout d'une chambre d'espacement. » Quant aux coûts, l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) a estimé Breztri comme moins coûteux par rapport au coût d'un traitement mensuel constitué des composantes du produit servi en deux ou trois inhalateurs distincts. Les indications reconnues à la Liste des médicaments RAMQ devraient être les mêmes dans le CIUSSS de la Capitale-Nationale. La trithérapie (FOR-BUD-GLY) à doses fixes doit être réévaluée régulièrement par les prescripteurs afin de respecter le Guide d'usage optimal disponible sur le site de l'INESSS. Guide d'usage optimal - Maladie pulmonaire obstructive chronique (inesss.qc.ca)</p>	
<p>Références consultées</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Réseau québécois d'éducation en santé respiratoire (www.rqser.ca/fr/outils-educatifs) 2. INESSS. Protocole médical national – EAMPOC. Juin 2023 Guide d'usage optimal - Maladie pulmonaire obstructive chronique (inesss.qc.ca) 3. INESSS.BREZTRI^{MC} AEROSPHERE Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) Avis transmis au ministre en novembre 2021. Recommandation de l'INESSS 4. Chronic Lung Diseases by Respiplus 2020. https://chroniclungdiseases.com/fr

