



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

31 janvier 2007

SINGULAIR 5 mg, comprimé à croquer

Boîte de 28 (CIP : 346 128-5)

Boîte de 49 (CIP : 561 943-1)

Laboratoire MERCK SHARP & DOHME CHIBRET

montélukast

Code ATC : R03DC03

Liste I

Date de l'AMM : 20 mars 1998, rectificatif 8 mars 2006

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et collectivités dans l'extension d'indication : « SINGULAIR peut également être une alternative aux corticoïdes inhalés à faibles doses chez les patients présentant un asthme persistant léger sans antécédent récent de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale, et dont l'incapacité à adhérer à un traitement par corticoïdes inhalés est démontrée. »

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

montélukast

1.2. Indications

(Dernières modifications du RCP en gras)

SINGULAIR est indiqué en traitement additif chez les patients présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée et chez qui les bêta-2 mimétiques à action immédiate et de courte durée administrés « à la demande » n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme.

SINGULAIR[®] est également indiqué en traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

SINGULAIR peut également être une alternative aux corticoïdes inhalés à faibles doses chez les patients présentant un asthme persistant léger sans antécédent récent de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale, et dont l'incapacité à adhérer à un traitement par corticoïdes inhalés est démontrée.

1.3. Posologie et mode d'administration

(Dernières modifications du RCP en gras)

La forme SINGULAIR[®] 5 mg est réservée à l'enfant âgé de 6 à 14 ans. Une forme 10 mg est indiquée chez les adolescents à partir de 15 ans.

Chez l'enfant de 6 à 14 ans, la posologie préconisée est de 1 comprimé à croquer à 5 mg par jour le soir. Il conviendra de respecter un certain délai à distance des repas, d'au moins une heure avant ou deux heures après la prise alimentaire. Il n'y a pas besoin d'ajustement posologique dans cette tranche d'âge.

Recommandations générales : l'effet thérapeutique de SINGULAIR[®] sur les symptômes de l'asthme apparaît dès le premier jour. Informer les patients qu'ils doivent poursuivre leur traitement même si l'asthme est stabilisé, ainsi que durant les périodes d'exacerbation des symptômes.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. La posologie est la même quel que soit le sexe du patient.

SINGULAIR utilisé comme une alternative à la corticothérapie par voie inhalée à faibles doses dans l'asthme persistant léger.

Le montélukast n'est pas recommandé en monothérapie chez les patients présentant un asthme persistant modéré. L'utilisation du montélukast comme alternative aux corticoïdes inhalés à faibles doses ne doit être envisagée que chez les enfants présentant un asthme persistant léger et n'ayant pas présenté d'épisodes récents de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale, et dont l'incapacité à adhérer à un traitement par corticoïdes inhalés est démontrée (voir rubrique 4.1 du RCP). Un asthme persistant léger est caractérisé par des symptômes diurnes se manifestant plus d'une fois par semaine mais moins d'une fois par jour, des symptômes nocturnes plus de deux fois par mois mais moins d'une fois par semaine, et une fonction pulmonaire normale entre les crises. Si au cours du suivi le contrôle

de l'asthme est jugé insuffisant (en général, dans le mois qui suit), l'utilisation d'un traitement anti-inflammatoire additionnel ou différent doit être envisagée selon un schéma de prise en charge par étape. Le contrôle de l'asthme doit être régulièrement évalué chez ces patients.

Lorsque SINGULAIR est utilisé en traitement additif aux corticoïdes inhalés, il ne doit pas se substituer aux corticoïdes inhalés (voir rubrique 4.4 du RCP).

2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2006)

R : Appareil respiratoire
R03 : Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
R03D : Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes à usage systémique
R03DC : Antagonistes des récepteurs aux leucotriènes
R03DC03 : montélukast

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

SINGULAIR est le seul représentant de la classe des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit de l'ensemble des médicaments anti-asthmatiques (bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de courte durée d'action et longue durée d'action, bronchodilatateurs anticholinergiques, théophylline et ses dérivés, corticoïdes inhalés).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni une étude pivot (étude MOSAIC¹) ayant comparé SINGULAIR 5 mg en monothérapie à un corticoïde inhalé, la fluticasone chez des enfants de 6 à 14 ans ayant un asthme persistant léger.

Il s'agit d'une étude de non-infériorité, randomisée, en double-aveugle, double-placebo, d'une durée de 12 mois.

Critères d'inclusion :

- Enfants âgés de 6 à 14 ans
- Asthme persistant léger correspondant au stade 2 des recommandations du GINA (1998) (symptômes d'asthme dans les 3 mois précédant la visite au moins une fois par semaine, mais non quotidiens).
- Traitement actif incluant un bêta-2 agoniste de courte durée d'action ou un traitement de fond associé à un bêta-2 agoniste de courte durée d'action.
- Le patient devait remplir les 4 conditions suivantes à la visite de pré-randomisation :
 - Un historique d'au moins 12 mois de symptômes incluant (mais non limité à) dyspnée, respiration rauque, constriction bronchique, toux ou expectoration.
 - Un VEMS ≥ 80 % de la valeur prédictive (mesure pré-bronchodilatateur et dernière prise de bêta-2 agoniste de courte durée d'action datant d'au moins 6 heures) mesuré au moins 2 fois pendant la période placebo dite de sélection (visites 1, 2, ou 3), et un VEMS ou un débit expiratoire de pointe ≥ 70 % de la valeur prédictive à la visite 3 de pré-randomisation.
 - Un diagnostic d'asthme persistant léger défini sur la base :
 - d'une augmentation du VEMS ou d'une valeur du débit expiratoire de pointe ≥ 12 % (valeur absolue), 20 à 30 minutes après administration de bêta-2 agoniste de courte durée d'action inhalé, aux 3 visites de pré-randomisation ;
 - d'un test de provocation positif à la méthacoline ou à l'histamine à une concentration provoquant une chute de 20 % du VEMS (correspond à une diminution du VEMS ≤ 8 mg/mL);
 - d'une chute du VEMS ≥ 15 % après un test d'effort.
 - La présence de symptômes nécessitant la consommation de bêta-2 agoniste de courte durée d'action sur une durée comprise entre 2 et 6 jours dans la semaine pendant les 2 semaines qui précédaient la visite 3.

De plus, le patient devait être en bonne santé en dehors de son asthme et capable de croquer un comprimé.

¹ Garcia M.L., Wahn U., Gilles L., Swern A., Tozzi C.A. and Polos P. : Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6 to 14 years-old patients with mild asthma : the MOSAIC study. *Pediatrics* 2005, 116(2):360-69

Traitement :

Période 1: pendant 4 semaines avant la randomisation, les patients ont arrêté leur traitement de fond et reçu en simple-aveugle un placebo du montélukast et de la fluticasone et un bêta-2 mimétique de courte durée d'action à la demande.

Période 2

A l'issue de la période dite de sélection, les patients respectant les critères d'inclusion étaient randomisés pour recevoir :

- soit montélukast 5 mg/jour per os (10 mg si le patient atteint ses 15 ans pendant l'étude) le soir au moment du coucher (n=495) et le placebo de la fluticasone,
- soit 100 µg 2 fois par jour de fluticasone inhalée (2 bouffées de 50 µg matin et soir) (n=499) et le placebo de montélukast.

Critère principal de jugement : pourcentage de jours sans soins de secours de l'asthme (bêta-2 agoniste de courte durée d'action, corticostéroïde systémique, ou tout autre médicament de secours).

Un jour sans soins de secours était défini comme toute journée pendant laquelle un patient :
- ne consommait pas de médicament de secours,
- n'avait pas de recours à des soins non programmés liés à l'asthme (visite non prévue chez un médecin, soins d'urgences ou hospitalisation).

Le montélukast était considéré comme non-inférieur à la fluticasone si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la moyenne des moindres carrés de la différence entre traitements était supérieure à -7 %, ce qui correspond à environ 2 jours sans consommation de médicament de secours par mois.

Résultats :

L'analyse a été faite sur la population des patients traités au moins 1 jour. Sept points de données (en période placebo et d'étude) étaient nécessaires pour que les mesures soit incluses dans l'analyse principale.

Le pourcentage moyen de jours sans traitement de secours de l'asthme avant randomisation était de 61,4% dans le groupe montélukast et de 60,5% dans le groupe fluticasone. Après 1 an de traitement, ce pourcentage a été augmenté dans les deux groupes : 84,0% chez les patients sous montélukast et 86,7% sous fluticasone. La différence des moyennes des moindres carrés a été -2,8 %, avec un intervalle de confiance à 95 % de [-4,7% ; -0,9%]. La limite inférieure de cet intervalle étant supérieure au seuil de non-infériorité de -7%, montélukast a été considéré comme non-inférieur à la fluticasone en termes de pourcentage de jours sans traitement de secours.

3.2. Effets indésirables/Sécurité

Au cours de l'étude MOSAIC, les proportions de patients avec des événements indésirables imputables au traitement ont été similaires dans le groupe montélukast (4,4 %) et le groupe fluticasone (3,2 %). Les événements indésirables les plus fréquents, survenant chez plus de 0,5 % des patients, ont été les céphalées (2,2 % avec montélukast et 1,0 % avec fluticasone) et des bronchospasmes (0,6 % avec montélukast et 0,4 % avec fluticasone).

Il n'y a pas eu d'événement indésirable grave imputable au traitement au cours des 12 mois de l'étude.

Le vitesse de croissance après 12 mois de traitement a été de 5,81 cm/an avec fluticasone et de 6,18 cm/an avec montélukast.

Le RCP ne fait pas mention d'autres effets indésirables observés spécifiquement chez l'enfant.

3.3. Conclusion

Dans l'étude MOSAIC (randomisée, en double-aveugle) réalisée chez des enfants âgés de 6 à 14 ans atteints d'asthme léger persistant, montélukast a été non-inférieur à la fluticasone inhalée en termes de pourcentage de jours sans soins de secours (médicaments de secours ou soins non programmés) après 1 an de traitement. Dans les 2 groupes, les traitements ont été bien tolérés. Les effets indésirables les plus fréquents (>0,5%) ont été les céphalées et l'asthme.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'asthme se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation de la qualité de vie. Il peut exceptionnellement engager le pronostic vital.

SINGULAIR 5 mg entre dans le cadre du traitement de fond des patients asthmatiques.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par l'asthme est important. Dans la sous-population des patients susceptibles de recevoir SINGULAIR 5 mg dans cette indication, le fardeau est faible compte tenu du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique de l'asthme constitue un besoin de santé publique.

Malgré une bonne tolérance et bien que SINGULAIR 5 mg puisse présenter un intérêt en termes d'amélioration de l'observance chez les enfants ne pouvant adhérer à un traitement par corticothérapie, il n'est pas attendu, à l'échelle populationnelle, un impact sur la réduction de la morbidité liée à l'asthme.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour SINGULAIR 5 mg dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un traitement de seconde intention chez les enfants (6 à 14 ans) ayant un asthme persistant léger sans antécédent récent de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale, et dont l'incapacité à adhérer à un traitement par corticoïdes inhalés est démontrée.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par SINGULAIR 5 mg dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

SINGULAIR 5 mg comprimé à croquer, en tant qu'alternative aux corticoïdes inhalés à faibles doses, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en

termes d'efficacité et de tolérance dans la prise en charge des patients présentant un asthme persistant léger sans antécédent récent de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale, et dont l'incapacité à adhérer à un traitement par corticoïdes inhalés a été démontrée.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Stratégie thérapeutique habituelle du traitement de l'asthme

Le suivi du patient étant centré sur le contrôle de l'asthme, la stratégie thérapeutique est adaptée au niveau de contrôle de l'asthme et du traitement de fond en cours. En cas de contrôle acceptable ou optimal, il convient de rechercher le traitement minimal efficace.

- Le traitement de l'**asthme intermittent** ne requiert la prise de bêta-2 mimétique d'action brève inhalés qu'en cas de gêne respiratoire.

- Le traitement de l'**asthme persistant** est fonction du stade :

Un traitement de fond est associé au traitement des symptômes (bêta-2 mimétique d'action brève inhalés à la demande).

- ❖ **asthme persistant léger** : traitement préventif anti-inflammatoire quotidien par corticothérapie inhalée à faible dose.

- ❖ **asthme persistant modéré** :

- Il faut, dans un premier temps, augmenter la posologie des corticoïdes inhalés afin de contrôler au mieux la composante inflammatoire.

- Dans un second temps, lorsque la consommation de bêta-2 agoniste de courte durée d'action est pluriquotidienne ou lorsqu'il existe des symptômes nocturnes, il est recommandé d'associer un bronchodilatateur d'action prolongée (bêta-2 agoniste inhalé de longue durée d'action ou bêta-2 agoniste oral à libération prolongée). Les récentes recommandations ANAES-AFSSAPS prévoient la possibilité de recourir d'emblée à l'association d'une corticothérapie inhalée et d'un bêta-2 agoniste inhalé de longue durée d'action en cas de symptômes sévères ou de fonction respiratoire altérée.

Les anti-leucotriènes peuvent être utilisés comme traitement additionnel à la corticothérapie inhalée en tant qu'alternative aux bêta-2 agonistes de longue durée d'action.

La théophylline à libération prolongée est une alternative aux bêta-2 agonistes de longue durée d'action (qui sont utilisés préférentiellement), surtout lorsqu'il existe des symptômes nocturnes, mais présente de nombreux inconvénients parmi lesquels la nécessité d'un suivi thérapeutique du fait de sa marge thérapeutique étroite, de ses nombreux effets indésirables et de ses nombreuses interactions médicamenteuses.

- ❖ **asthme persistant sévère** : il nécessite le plus souvent l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée, de bronchodilatateurs d'action prolongée (bêta-2 agonistes de longue durée d'action, théophyllines à libération prolongée ou anticholinergiques), et d'une corticothérapie orale. Le but de l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée et de bronchodilatateurs de longue durée d'action est de retarder ou réduire le recours à une corticothérapie orale continue minimale.

Chez les patients atteints d'asthme persistant sévère allergique (confirmé par dosage d'IgE), mal contrôlé par les traitements habituels, corticoïde inhalé à forte dose et bêta-2 agoniste de longue durée d'action, le traitement additionnel par omalizumab (anti-IgE) peut être une alternative à la corticothérapie orale.

4.3.2. Place de SINGULAIR 5 mg

Le montélukast n'est pas destiné à traiter une crise d'asthme. En cas de dyspnée ou de crise d'asthme, un bêta-2 agoniste d'action immédiate et de courte durée par voie inhalée doit être utilisé.

SINGULAIR 5 mg est un traitement de fond de l'asthme persistant léger à modéré utilisé :

- Soit en monothérapie comme alternative aux corticoïdes inhalés à faibles doses chez les patients ayant un asthme persistant léger sans antécédent récent de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale, et dont l'incapacité à adhérer à un traitement par corticoïde inhalé est démontrée.
- Soit en traitement additionnel à la corticothérapie inhalée chez les patients atteints d'asthme léger à modéré et dont l'asthme est insuffisamment contrôlé par la corticothérapie inhalée malgré le recours aux bêta-2 agonistes de courte durée d'action.

A ce jour, aucune donnée ne permet de situer précisément la place de SINGULAIR par rapport aux bêta-2 agonistes de longue durée d'action dans le cadre d'un traitement additionnel à la corticothérapie inhalée chez les patients atteints d'asthme modéré insuffisamment contrôlé par un corticoïde inhalé et la prise de bêta-2 agonistes de courte durée d'action (voir commentaires détaillés dans l'avis du 6 juillet 2005).

Dans le traitement préventif de l'asthme induit par l'effort, principalement chez l'enfant, SINGULAIR 5 mg est un traitement de 1^{ère} intention, en alternative aux bêta-2 agonistes de courte durée d'action lorsque les symptômes apparaissent uniquement à l'effort ou un traitement additif à la corticothérapie inhalée en cas de persistance des symptômes à l'effort malgré le traitement de fond par corticoïde inhalé.

SINGULAIR 5 mg est réservé aux enfants de 6 à 14 ans.

Chez l'enfant, le montélukast revêt un intérêt particulier dans la prise en charge de l'asthme en raison notamment de sa prise orale une fois par jour au moment du coucher.

4.4. **Population cible**

La population cible de SINGULAIR pour l'extension d'indication est définie par les patients atteints d'asthme persistant léger sans antécédent récent de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale, et dont l'incapacité à adhérer à un traitement par corticoïdes inhalés est démontrée.

Selon les données de l'étude CREDES² la prévalence de l'asthme persistant léger est d'environ 2% chez les 6-14 ans. En rapportant cette prévalence à la population française (données INED 2005), la population des enfants âgés de 6 à 14 ans atteints d'asthme persistant léger peut être estimée à environ 130.000 patients.

En l'absence de données épidémiologiques publiées permettant d'estimer la population des patients sans antécédents de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale, le laboratoire a fourni une étude Thalès (étude rétrospective, cumul mobile annuel janvier 2006).

D'après ces données, parmi les patients âgés de 6 à 14 ans, classés comme ayant un asthme persistant léger, seuls 11% soit 14.300 patients, avaient reçu un traitement par corticoïdes inhalés à faibles doses (béclométhasone jusqu'à 200 µg/jour, budésonide jusqu'à 400 µg/jour et fluticasone jusqu'à 200 µg/jour).

² Com-Ruelle L. et al. : L'asthme en France selon les stades de sévérité. CREDES 2000

Parmi ces derniers, les patients ayant eu recours à une corticothérapie orale de courte durée dans les 6 mois précédents ont représenté 22%. Par conséquent, 88% des patients atteints d'asthme persistant léger étaient sans antécédent récent de crise d'asthme sévère, ce qui correspond à 12.584 patients.

Remarque : ces résultats doivent être considérés avec précaution dans la mesure où le diagnostic d'asthme persistant léger reposait sur le diagnostic clinique (GINA 2005) ou le traitement médicamenteux prescrit lors de la dernière ordonnance et que les 2 approches étaient corrélées dans seulement 3,9%.

Dans la littérature 4 études^{3, 4, 5, 6} ont étudié l'observance de la prise des corticoïdes inhalés dans des populations d'enfants (à partir de 2 ans) et d'adolescents voire, dans une étude, de jeunes adultes de jeunes adultes (jusqu'à 21 ans). Dans ces études l'observance a varié de 30 à 60%. Le défaut d'observance des enfants peut donc être estimé entre 40 et 70%.

Sur la base de ces données d'observance, la population cible de SINGULAIR dans l'extension d'indication se situerait entre 5.000 et 9.000 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.1. Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement

65%

³ Sherman J, Patel P, Hutson A, Chesrown S, Hendeles L. Adherence to oral montelukast and inhaled fluticasone in children with persistent asthma. *Pharmacotherapy* 2001;21(12):1464-1467.

⁴ Finkelstein JA, Lozano P, Farber HJ, Miroshnik I, Lieu TA. Underuse of controller medications among medicaid-insured children with asthma. *Arch pediatr adolesc med* 2002;156:562-567.

⁵ Kelloway JS, Wyatt RA, Adlis SA. Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch Inter Med* 1994;154:1349-52.

⁶ Milgrom H, Bender B, Ackerson L, et al. Non compliance and treatment failure in children with asthma. *J. Allergy clin immunol*, 1996, 98, n° : 1051-1056.