



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 novembre 2009

SINGULAIR 4 mg, comprimé à croquer

Boîte de 28 (CIP : 393 112-4)

Boîte de 50 (CIP : 393 118-2)

SINGULAIR 4 mg, granulé

Boîte de 28 sachets-dose de 4 mg (CIP : 393 123-6)

MSD - CHIBRET

montélukast

Code ATC : R03DC03

Liste I

Date de l'AMM : 27 mars 2009

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

montélukast

1.2. Indication

« 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

« Ce médicament doit être administré à l'enfant sous la surveillance d'un adulte. »

Mentions spécifiques au granulé :

« Chez l'enfant de 6 mois à 5 ans, la posologie préconisée est de 1 sachet de granulés à 4 mg par jour le soir. Il n'y a pas lieu de prévoir une adaptation posologique dans cette tranche d'âge. Les données d'efficacité à partir d'essais cliniques réalisés chez l'enfant de 6 mois à 2 ans présentant un asthme persistant sont limitées. La réponse au traitement par le montélukast doit être évaluée après 2 à 4 semaines, le traitement doit être interrompu devant l'absence de réponse. SINGULAIR 4 mg, granulés ne doit pas être utilisé chez les enfants en dessous de 6 mois.

Administration des granulés SINGULAIR :

Les granulés SINGULAIR peuvent être administrés directement dans la bouche ou mélangés avec une cuillère de nourriture de préférence semi-liquide froide ou à température ambiante (compote de pommes, glace, carottes et riz par exemple). Le sachet ne doit être ouvert qu'au moment de la prise. Après ouverture, la dose complète de granulés de SINGULAIR doit être administrée immédiatement (dans les 15 minutes). S'ils sont mélangés à de la nourriture, les granulés de SINGULAIR ne doivent pas être conservés en vue d'une administration ultérieure. Les granulés de SINGULAIR ne sont pas destinés à être dissous dans du liquide. Cependant, des boissons peuvent être prises après administration. Les granulés SINGULAIR peuvent être administrés sans tenir compte du moment de l'ingestion alimentaire ».

Mentions spécifiques au comprimé à croquer :

« Une présentation en granules est disponible pour les enfants ayant des difficultés à ingérer les comprimés à croquer (voir RCP SINGULAIR 4 mg, granules).
Chez l'enfant de 6 mois à 5 ans, la posologie préconisée est de 1 comprimé à croquer à 4 mg par jour le soir. Il conviendra de respecter un certain délai à distance des repas d'au moins 1 heure avant ou 2 heures après la prise alimentaires. Il n'y a pas lieu de prévoir une adaptation posologique dans cette tranche d'âge. SINGULAIR 4 mg, comprimé à croquer ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans. »

Mentions communes aux deux formes :

« Recommandations générales :

L'effet thérapeutique de SINGULAIR sur les symptômes de l'asthme apparaît dès le premier jour. Les patients devront être informés 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 montelukast n'est pas recommandé en monothérapie chez les patients présentant un asthme persistant modéré. L'utilisation du montelukast comme alternative thérapeutique aux corticoïdes inhalés à faibles doses ne doit être envisagée que chez les enfants de 2 à 5 ans présentant un asthme persistant léger et n'ayant pas présenté d'épisodes récents de crises d'asthme sévères ayant nécessité une corticothérapie par voie orale et dont l'incapacité à adhérer à une corticothérapie par voie inhalée est démontrée (voir rubrique 4.1). 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, 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.

SINGULAIR utilisé comme traitement préventif de l'asthme induit par l'effort chez l'enfant de 2 à 5 ans :

Chez les enfants de 2 à 5 ans, la bronchoconstriction induite par l'effort peut être la manifestation prédominante d'un asthme persistant qui nécessite un traitement par corticoïdes inhalés. La réponse au traitement par le montelukast devra être évaluée après 2 à 4 semaines. Si l'effet est insuffisant, un traitement complémentaire ou différent devra être envisagé.

Administration de SINGULAIR avec les autres traitements de l'asthme :

Lorsque SINGULAIR est utilisé en traitement additif aux corticoïdes inhalés, il n'y a pas lieu d'envisager la substitution brutale aux corticoïdes inhalés (voir rubrique 4.4).

Des comprimés pelliculés dosés à 10 mg sont disponibles pour l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans.

Des comprimés à croquer dosés à 5 mg sont utilisables chez l'enfant de 6 à 14 ans. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

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 des leucotriènes
R03DC03	: montelukast

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments strictement comparables

SINGULAIR 4 mg est le seul représentant de la classe des antagonistes des récepteurs des leucotriènes indiqué chez l'enfant de 6 mois à 5 ans dans le traitement de l'asthme.

2.2.2. médicaments non strictement comparables

SINGULAIR 5 mg et 10 mg sont indiqués à partir de 6 ans et chez l'adulte.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Médicaments utilisés en traitement de fond en monothérapie chez l'enfant atteint d'asthme persistant léger :

Principe actif	Spécialité	Posologie :
béclométasone	NEXXAIR 100 µg, suspension pour inhalation QVAR AUTOHALER 100 µg, solution pour inhalation BECOTIDE 50, 250 µg, solution pour inhalation PROLAIR 250 µg, poudre pour inhalation	à partir de 4 ans à partir de 4 ans chez l'enfant chez l'enfant
budésonide	PULMICORT 100 µg, 200 µg, suspension pour inhalation PULMICORT 100 µg, 200 µg TURBUHALER, poudre pour inhalation MIFLONIL 200 µg, poudre pour inhalation	chez l'enfant chez l'enfant chez l'enfant
fluticasone	FLIXOTIDE 50 µg, suspension pour inhalation FLIXOTIDE Diskus 100 µg, poudre pour inhalation	de 1 à 4 ans à partir de 4 ans

- Médicaments utilisés en traitement continu en association fixe ou non à un corticoïde inhalé chez l'enfant atteint d'asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée et les bêta-2 mimétiques à action immédiate et de courte durée administrés « à la demande » :

Principe actif	Spécialité	Posologie :
salmétérol	SEREVENT 25 µg /dose, suspension pour inhalation SEREVENT DISKUS 50 µg/dose, poudre pour inhalation SISEROL 25 µg /dose, suspension pour inhalation* SISEROL DISKUS 50 µg/dose, poudre pour inhalation*	à partir de 4 ans à partir de 4 ans à partir de 4 ans à partir de 4 ans
salmétérol / fluticasone	SERETIDE 50/25 µg, suspension pour inhalation	à partir de 4 ans

* : non commercialisé

- Médicaments indiqués dans la prévention de l'asthme d'effort chez l'enfant :
- les bêta-2 agonistes de courte durée d'action et les anti-cholinergiques :

Principe actif	Spécialité	Posologie :
salbutamol	BUVENTOL EASYHALER 100 µg VENTOLINE 100 µg AIROMIR 100 µg Autohaler ASMANAL Clickhaler 90 µg VENTODISK 200 µg	à partir de 4 ans pas de limite d'âge pas de limite d'âge pas de limite d'âge pas de limite d'âge
terbutaline	BRICANYL 250 µg, 500 µg	pas de limite d'âge
fénotérol / ipratropium	BRONCHODUAL, poudre pour inhalation	pas de limite d'âge

- les bêta-2 agonistes de longue durée d'action :

Principe actif	Spécialité	Posologie :
salmétérol	SEREVENT 25 µg /dose, suspension pour inhalation SEREVENT DISKUS 50 µg/dose, poudre pour inhalation SISEROL 25 µg /dose, suspension pour inhalation* SISEROL DISKUS 50 µg/dose, poudre pour inhalation*	à partir de 4 ans à partir de 4 ans à partir de 4 ans à partir de 4 ans

* : non commercialisé

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande du laboratoire repose sur :

1. les données pharmacocinétiques et cliniques issues du développement clinique de SINGULAIR 4 mg :
 - bioéquivalence des formes comprimé et granulé chez l'adulte et validation de la dose de 4 mg (dossier d'AMM). Ces études ne seront pas décrites dans cet avis.
 - étude de tolérance versus placebo chez l'enfant de 6 mois à 2 ans, l'efficacité étant un objectif secondaire (étude PN 176¹) et son extension (étude PN 232)
 - étude de tolérance chez l'enfant de 2 à 5 ans, l'efficacité étant un objectif secondaire (étude PN 072²), et son extension (PN 072-20)
 - étude versus placebo (étude PREVIA³) chez des enfants de 2 à 5 ans ayant des antécédents de crises d'asthme induites par une infection virale aiguë.
2. les données issues de la littérature :
 - étude ayant comparé le budésonide inhalé au montélukast chez des enfants de 2 à 8 ans ayant un asthme persistant léger ou des épisodes de sifflements récidivants (étude Szeffler, 2007⁴)
 - quatre études versus placebo sur de petites séries de patients (non décrites ci-après).

3.1. Efficacité

Etude versus placebo chez des enfants de 6 mois à 2 ans (PN 176)

Etude randomisée (2 :1), en double aveugle, ayant comparé le montélukast 4 mg au placebo pendant 6 semaines chez des enfants de 6 mois à 2 ans ayant un diagnostic d'asthme ou des symptômes asthmatiformes. L'évaluation de la tolérance était l'objectif principal de l'étude et celle de l'efficacité un objectif secondaire.

Les patients devaient avoir eu au moins 3 épisodes de crise d'asthme à partir de l'âge de 8 semaines avec un moins un épisode dans les 6 mois avant l'inclusion et avoir eu recours aux bêta-2 agonistes de courte durée d'action au moins 2 fois par semaine dans le mois précédant l'inclusion.

¹ Van Adelsberg J, et al. Safety, tolerability, and exploratory efficacy of montelukast in 6- to 24-month-old patients with asthma. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 971-979

² Knorr B, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001; 108: E48

³ Bisgaard H, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 315-322

⁴ Szeffler SJ, et al. Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1043-1050.

Les traitements ont été administrés en une prise le soir pendant 6 semaines. Les patients pouvaient avoir recours aux bêta-2 agonistes de courte durée d'action en cas de crise et poursuivre leur traitement par corticoïdes ou cromones inhalés ou nébulisés si ces derniers étaient administrés depuis au moins 2 semaines avant l'inclusion, à dose stable maintenue pendant l'étude.

Les critères secondaires d'efficacité étaient :

- le nombre de jours sans recours aux bêta-2 agonistes de courte durée d'action
- le pourcentage d'arrêts de l'étude pour aggravation de l'asthme
- la fréquence des recours aux corticoïdes oraux
- la fréquence des consultations non prévues ou des hospitalisations
- la consommation quotidienne de bêta-2 agonistes de courte durée d'action
- la fréquence des exacerbations.

Résultats :

Un total de 256 patients a été inclus (un minimum de 150 enfants avait été prévu dans le protocole), dont 175 dans le groupe montélukast et 81 dans le groupe placebo.

L'âge moyen des patients était de 14,6 mois, 32,8% ayant moins de 1 an. La majorité des enfants avaient reçu avant l'inclusion un traitement par corticoïdes inhalés ou nébulisés (50%) ou par cromones (10%). Cette population avait eu recours à un traitement corticoïde oral pendant 7 jours en moyenne dans l'année passée. Environ 37% d'entre eux avaient des antécédents allergiques personnels et 66% une histoire familiale d'asthme. Cependant, les patients du groupe montélukast avaient un asthme plus sévère puisque 4% de ces patients versus 0% pour le placebo avaient eu recours à un traitement corticoïde oral dans le mois précédent et 11,4% versus 7,4% pour le placebo durant l'année précédente.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur aucun des critères de jugement secondaire étudiés. De plus, les conditions de l'étude (critères d'efficacité en tant que critères de jugement secondaires et groupes non homogènes en termes de sévérité) ne permettent pas de conclure sur l'efficacité du montélukast dans la population étudiée.

Etude versus placebo chez des enfants de 2 à 5 ans (PN 072)

Etude randomisée (2 :1), en double aveugle, ayant comparé le montélukast 4 mg au placebo pendant 12 semaines chez des enfants de 2 à 5 ans ayant un diagnostic d'asthme. L'évaluation de la tolérance était l'objectif principal de l'étude et celle de l'efficacité un objectif secondaire.

Les patients devaient avoir eu au moins 3 épisodes d'asthme pendant l'année précédant l'inclusion, avoir un score global d'asthme coté au moins à 1 (sur une échelle en 24 points) pendant au moins 8 jours pendant une période initiale de 2 semaines sous placebo et avoir eu recours aux bêta-2 agonistes de courte durée d'action au moins 8 jours pendant cette phase initiale.

Les traitements étaient administrés en une seule prise le soir. Les traitements de la crise (bêta 2-agonistes de courte durée d'action) étaient autorisés pendant l'étude ainsi qu'à hauteur de 50% de la population, les corticoïdes ou cromones inhalés ou nébulisés ; ces derniers devaient être administrés depuis au moins 1 mois avant l'inclusion et maintenus à dose stable pendant l'essai.

Parmi les critères secondaires d'efficacité :

- pourcentage de jours avec des symptômes diurnes (toux, sifflements, difficultés respiratoires et limitation de l'activité)
- pourcentage de jours avec un bêta-2 agoniste de courte durée d'action
- pourcentage de patients ayant eu au moins une crise d'asthme définie par une aggravation des symptômes nécessitant la prise de corticoïdes oraux, une visite non prévue au cabinet médical, aux urgences ou dans le service hospitalier
- pourcentage de patients ayant eu recours aux corticoïdes oraux

- score diurne des symptômes d'asthme (échelle de 0 à 5 points)
- score nocturne des symptômes d'asthme (échelle de 0 à 4 points).

Résultats :

Un total de 689 patients (un minimum de 510 enfants avait été prévu dans le protocole) a été inclus, dont 461 dans le groupe montélukast et 228 dans le groupe placebo.

L'âge moyen des patients était de 3,6 ans, 45,5% ayant moins de 3 ans. L'asthme évoluait en moyenne depuis 2,4 ans, avec une moyenne de 6 jours par semaine environ de symptômes et d'utilisation de bêta-2 agonistes de courte durée d'action, lors de la phase initiale sous placebo. A l'inclusion, 28% des enfants recevaient un traitement par corticoïdes inhalés et 13% par cromones. Près de 50% d'entre eux avaient des tests allergiques positifs.

Après 12 semaines de traitement, une différence significative en faveur du montélukast par rapport au placebo a été observée sur l'ensemble des paramètres cités ci-dessus excepté le pourcentage de patients ayant eu au moins une crise d'asthme (voir tableau 1).

Tableau 1 : Résultats d'efficacité après 12 semaines de traitement (étude PN 072)

Critères de jugement	Montélukast	Placebo	Moyenne des moindres carrés de la différence, IC _{95%}	p
% de jours avec symptômes diurnes	59	64	- 5,57 [-9,91 ; 1,23]	0,012
% de jours avec β2 agonistes de courte durée d'action	49	55	- 6,25 [-10,0 ; -2,43]	0,001
% de patients ayant eu au moins une crise d'asthme	32	26	-	0,107
% de patients ayant eu recours aux corticoïdes oraux	19	28	-	0,008
Score diurne des symptômes :				
Score initial	0,98	0,95	- 0,12	0,003
Variation	-0,37	-0,26	[-0,20 ; -0 04]	
Score nocturnes des symptômes :				
Score initial	1,18	1,20	- 0,11	0,026
Variation	-0,46	-0,37	[-0,21 ; -0,01]	

Etude versus placebo chez des enfants de 2 à 5 ans avec crises d'asthme viro-induites (Etude PREVIA)

Etude randomisée, en double aveugle ayant comparé le montélukast au placebo en termes de prévention des exacerbations, pendant 12 mois, chez des enfants de 2 à 5 ans ayant un asthme persistant léger avec des exacerbations induites par une infection virale aiguë.

Les patients inclus ne devaient pas avoir eu de symptômes ni avoir eu recours à un traitement symptomatique des crises par bêta-2 agonistes de courte durée d'action pendant une semaine dans les 3 mois précédant l'étude.

Les patients traités par le montélukast ont reçu une dose quotidienne de 4 mg, excepté les patients de plus de 5 ans qui ont été inclus (13%) et qui ont reçu une dose de 5 mg.

Le critère principal de jugement était le nombre d'épisodes d'exacerbations définis par :

- 3 jours consécutifs :
 - avec des symptômes diurnes (toux, sifflements, difficultés respiratoires) répondant à un score moyen minimal quotidien
 - associés au minimum à 2 prises par jour de bêta-2 agonistes ou à des corticoïdes oraux ou inhalés durant au moins une journée.
- ou une hospitalisation pour asthme.

Parmi les critères de jugement secondaires :

- pourcentage de patients ayant eu des exacerbations
- délai de survenue du premier épisode d'exacerbation
- pourcentage de jours sans asthme
- fréquence des traitements associés par corticoïdes oraux ou inhalés.

Résultats :

Un total de 549 patients a été inclus dont 278 dans le groupe montélukast et 271 dans le groupe placebo.

L'âge moyen des patients était de 44 mois, 28% des patients inclus avaient moins de 3 ans. La majorité des patients avaient eu des symptômes diurnes d'asthme ≤ 2 fois par semaine dans le mois précédant l'inclusion et 67% n'avaient pas utilisé de corticoïdes oraux dans l'année. Environ 45% avaient eu recours à des corticoïdes inhalés dans les 6 mois précédents.

Après 12 mois de traitement, la fréquence annuelle moyenne des exacerbations a été plus faible avec le montélukast qu'avec le placebo : 1,60 versus 2,34 soit un risque relatif de 0,68 ($IC_{95\%} = [0,56 ; 0,83]$, $p \leq 0,001$).

Le pourcentage de patients ayant eu des exacerbations et le délai médian de survenue de la première exacerbation ont été moindres chez les patients traités par montélukast que par placebo. En revanche, le montélukast n'a pas été différent du placebo sur le pourcentage de jours sans symptômes (voir tableau 2).

Tableau 2 : Critères de jugement secondaires relatifs aux exacerbations (étude PREVIA)

Critères de jugement	Montélukast N = 278	Placebo N = 271	p
Pourcentage de patients ayant eu au moins une exacerbation	45%	56%	0,008
Délai médian de survenue du premier épisode d'exacerbation	206 jours	147 jours	0,024
Pourcentage de jours sans symptômes	75,8%	72,7%	0,059

Le montélukast a permis de réduire le recours aux corticoïdes inhalés ($RR = 0,60$; $IC_{95\%} = [0,38 ; 0,94]$) mais pas aux corticoïdes oraux ($RR = 0,82$; $IC_{95\%} = [0,54 ; 1,25]$).

Etude versus budésonide inhalé (étude Szefler)

Etude ouverte, randomisée, ayant comparé le budésonide sous forme nébulisée (PULMICORT) au montélukast pendant 12 mois chez des enfants de 2 à 8 ans ayant un asthme persistant léger ou des épisodes de sifflements récidivants.

Des enfants âgés de moins de 2 ans ont été inclus, la tranche des 0 à 5 ans représentant 65% de l'effectif.

Les patients ont reçu soit le budésonide à la posologie de 0,5 mg par jour (sous forme nébulisée), soit le montélukast à la posologie de 4 ou 5 mg par jour selon l'âge.

Note : en France, le budésonide sous forme nébulisée est indiqué dans l'asthme persistant sévère.

Le critère principal de jugement était le délai de survenue de la première prise d'un autre traitement de l'asthme pour exacerbation légère à sévère.

L'exacerbation légère était définie par la nécessité de donner aux patients une prise supplémentaire de budésonide 0,5 mg et au moins 3 doses de bêta-2 agoniste de courte durée d'action pendant 4 jours sur 7 jours consécutifs, ou par l'existence de réveils nocturnes à cause de la survenue de symptômes, au moins 2 jours sur 7.

L'exacerbation sévère était définie par la nécessité de donner aux patients un corticoïde oral pendant 3 à 7 jours et le recours à 6 doses de bêta-2 agoniste de courte durée d'action sur 24 heures, ou à 10 doses sur 48 heures, ou à une hospitalisation.

L'analyse de l'efficacité a été faite sur la population en intention de traiter modifiée définie par les patients ayant reçu au moins une fois le traitement.

Résultats :

Un total de 395 enfants a été inclus, dont 197 dans le groupe montélukast et 198 dans le groupe budésonide. Cinquante deux patients du groupe montélukast et 63 du groupe budésonide n'ont pas terminé l'étude. Le pourcentage de perdus de vue a été de 7% dans chaque groupe et le pourcentage d'arrêt pour effets indésirables de 2% dans le groupe montélukast et de 1% dans le groupe budésonide.

Après 12 mois de traitement, aucune différence significative n'a été observée entre le budésonide nébulisé et le montélukast sur le délai de survenue de la première prise d'un autre traitement de l'asthme. L'analyse de la courbe de Kaplan-Meier a montré une divergence entre les 2 courbes en faveur du budésonide en début de traitement avec un maximum à 12 semaines (différence statistiquement significative) pour converger ensuite à la 26^{ème} semaine.

3.2. Tolérance

Dans les études cliniques chez les enfants de 6 mois à 5 ans et leurs extensions à long terme, les principaux effets indésirables liés au traitement ont été des troubles gastro-intestinaux (vomissements, diarrhée). Ces effets indésirables sont similaires à ceux observés chez l'enfant plus âgé et chez l'adulte.

SINGULAIR 4 mg est commercialisé dans 74 pays pour la forme comprimé à croquer et dans 48 pays pour la forme granulé. Le dernier PSUR couvrant la période du 31 janvier au 30 juillet 2008 (soit 138.503 enfants patients-années pour la forme comprimé à croquer et 274.883 enfants patients-années pour la forme granulé) n'a pas fait apparaître de nouveau signal de tolérance, par rapport aux autres spécialités SINGULAIR.

3.3. Conclusion

Le montélukast à la posologie de 4 mg par jour a été comparé au placebo dans 2 études de tolérance, randomisées, en double aveugle, chez des patients ayant un asthme persistant léger à modéré, l'une chez des enfants de 6 mois à 2 ans et l'autre chez des enfants de 2 à 5 ans. Le montélukast était donné en monothérapie ou en addition à un traitement corticoïde inhalé ou une cromone, déjà instauré avant le début de l'étude. Dans ces deux études, l'évaluation de l'efficacité était un objectif secondaire.

La première étude, comportant des biais méthodologiques, ne permet pas de conclure à l'efficacité du montélukast dans la tranche des 6 mois à 2 ans.

Chez les enfants de 2 à 5 ans, après 12 semaines de traitement, une différence statistiquement significative en faveur du montélukast par rapport au placebo a été observée sur les paramètres suivants : nombre de jours avec des symptômes diurnes, score de symptômes diurne, nombre

de jours avec un bêta-2 agoniste de courte durée d'action, recours aux corticoïdes oraux, symptômes nocturnes. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur le pourcentage de patients ayant eu au moins une crise d'asthme.

Une étude versus placebo, randomisée, en double aveugle a été réalisée dans une population particulière d'enfants de 2 à 5 ans ayant un asthme persistant léger avec des crises d'asthme induites par une infection virale aiguë. Après 12 mois de traitement, la fréquence annuelle moyenne des exacerbations a été plus faible avec le montélukast qu'avec le placebo : 1,60 versus 2,34 soit un risque relatif de 0,68 (IC_{95%} = [0,56 ; 0,83], p ≤ 0,001).

Dans une étude ouverte, randomisée, ayant comparé le budésonide sous forme nébulisée (PULMICORT) au montélukast pendant 12 mois chez des enfants de 2 à 8 ans ayant un asthme persistant léger ou des épisodes de sifflements récidivants, il n'a pas été observé de différence significative entre les traitements sur le délai de reprise d'un traitement par corticoïdes inhalés ou oraux. Le budésonide a été plus efficace que le montélukast sur ce critère en début de traitement avec un maximum d'efficacité à 12 semaines (différence statistiquement significative).

Le montélukast a été bien toléré chez les enfants de 6 mois à 5 ans avec essentiellement des effets indésirables gastro-intestinaux, ce qui est conforme au profil de tolérance observé chez les enfants plus âgés et l'adulte. Le profil de tolérance à long terme du montélukast dans les études d'extension à 1 an des études versus placebo n'a pas été différent selon l'âge des patients.

L'efficacité du montélukast n'a été démontrée que chez les enfants de 2 à 5 ans atteints d'asthme persistant léger à modéré en monothérapie ou en addition à un corticoïde inhalé ou à une cromone. Les effets observés peuvent être qualifiés de modérés par rapport à ceux observés avec le placebo. Les données chez l'enfant de 6 mois à 2 ans comportent des biais méthodologiques et ne permettant pas conclure sur l'efficacité du montélukast dans cette tranche d'âge. Les données de tolérance chez les enfants de 6 mois à 5 ans ont montré que les effets indésirables avec le montélukast sont peu nombreux et non graves dans cette tranche d'âge.

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 engager le pronostic vital.

SINGULAIR 4 mg entre dans le cadre du traitement de fond des patients asthmatiques âgés de 6 mois à 5 ans pour la forme granulé et de 2 à 5 ans pour la forme comprimé à croquer.

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 dans ces indications, le fardeau est faible compte tenu du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique de l'asthme chez l'enfant constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, médicaments pédiatriques).

Malgré la bonne tolérance de SINGULAIR et bien que cette spécialité puisse présenter un intérêt en termes d'amélioration de l'observance chez les enfants, 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 dans ces indications.

L'efficacité du montélukast a été évaluée chez des enfants ayant un asthme persistant léger à modéré déjà traité ou non par corticoïde inhalé ou cromone.

Chez l'enfant de 6 mois à 2 ans, les données comportent des biais méthodologiques ne permettant pas de conclure sur l'efficacité du montélukast dans cette tranche d'âge.

Chez les enfants de 2 à 5 ans, des effets modérés ont été observés sur le nombre de jours avec symptômes diurnes, le score de symptômes diurnes, le nombre de jours avec bêta-2 de courte durée d'action, le recours aux corticoïdes oraux et les symptômes nocturnes. Une diminution de la fréquence des exacerbations d'asthme a été observée uniquement chez les enfants ayant des crises d'asthme induites par une infection virale.

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du montélukast en alternative aux corticoïdes inhalés faible dose chez les patients sans antécédents de crise d'asthme récent n'observant pas leur traitement ou dans l'asthme d'effort.

Le montélukast est bien toléré chez les enfants de 6 mois à 5 ans.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important chez les enfants de 2 à 5 ans. Il ne peut être apprécié chez les enfants de 6 mois à 2 ans.

Ces spécialités sont des traitements de fond de seconde intention :

- en traitement additionnel à la corticothérapie inhalée, chez les enfants de 2 ans à 5 ans ayant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par la corticothérapie inhalée et le recours aux bêta-2 agonistes de courte durée d'action en cas de symptômes ;
- en monothérapie chez les enfants de 2 à 5 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 corticothérapie inhalée à faible dose est démontrée.

En l'absence de démonstration de son efficacité chez les enfants âgés de 6 mois à 2 ans, le montélukast n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'asthme dans cette tranche d'âge.

Dans le traitement préventif de l'asthme induit par l'effort chez les enfants de 2 à 5 ans, le montélukast est un traitement de 1^{ère} intention, en alternative aux bêta-2 mimétiques de courte durée d'action.

Chez les enfants de moins de 5 ans, il n'existe pas alternatives médicamenteuses en cas de contrôle insuffisant de l'asthme malgré un traitement bien conduit ou non par corticoïdes inhalés et la prise à la demande de beta-2 agonistes de courte durée.

Le service médical rendu par SINGULAIR 4 mg, granulé et comprimé à croquer, est important chez les enfants de 2 à 5 ans dans l'ensemble des indications.

Le service médical rendu par SINGULAIR 4 mg, granulé, est insuffisant chez l'enfant de 6 mois à 2 ans pour une prise en charge par la solidarité nationale.

4.2. Amélioration du service médical rendu

SINGULAIR 4 mg, comprimé à croquer et granulé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients asthmatiques âgés de 2 à 5 ans.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les corticoïdes inhalés représentent le traitement de base de l'asthme persistant chez l'enfant de moins de 5 ans associé, en cas de symptômes, à la prise à la demande d'un bêta-2 agoniste de courte durée d'action. Les bêta-2 agonistes de longue durée d'action ne sont pas recommandés dans cette tranche d'âge^{5, 6, 7}.

Dans l'asthme persistant léger à modéré chez les enfants de 2 à 5 ans, en cas de contrôle insuffisant de l'asthme par un corticoïde inhalé, l'addition du montélukast peut être une alternative au doublement de la dose de corticoïde inhalé.

Dans l'asthme persistant léger, chez les enfants de 2 à 5 ans, le montélukast peut être utilisé en monothérapie en alternative aux corticoïdes inhalés à faible dose lorsque l'enfant n'a pas eu d'antécédent récent de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale et si son incapacité à adhérer à son traitement corticoïde inhalé a été démontrée.

Dans le traitement préventif de l'asthme induit par l'effort chez les enfants de 2 à 5 ans, le montélukast est un traitement de 1^{ère} intention, en alternative aux bêta-2 mimétiques de courte durée d'action.

Chez l'enfant de 6 mois à 2 ans, en l'absence de démonstration de son efficacité, le montélukast n'est pas recommandé dans cette tranche d'âge.

La réponse au traitement par le montélukast doit être évaluée après 2 à 4 semaines, le traitement doit être interrompu devant l'absence de réponse.

4.4. Population cible

La population cible de SINGULAIR 4 mg se définit par les enfants âgés de 2 à 5 ans atteints :

- d'asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par une corticothérapie inhalée et un bêta-2 agoniste de courte durée pris à la demande ;
- 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 corticoïde inhalé est démontrée
- d'asthme d'effort justifiant un traitement préventif.

Selon les données de l'enquête de l'IRDES⁸ (2008), la prévalence de l'asthme est de 10,2% pour l'ensemble de la population et, chez les enfants âgés de 5 à 10 ans, de 10% chez les garçons et de 6% chez les filles. Cette enquête n'a pas précisé la prévalence de l'asthme chez les enfants de moins de 5 ans.

Dans l'enquête du CREDES⁹ (1998), la prévalence de l'asthme avait été estimée à 5,8% pour l'ensemble de la population et, chez les enfants âgés de 5 à 10 ans, à 8,2% chez les garçons et à 5,0% chez les filles. La prévalence de l'asthme avait également été estimée chez les enfants de moins de 5 ans à 6,5% (7,6% chez les garçons et 5,2% chez les filles).

En comparant les estimations entre 2006 et 1998, il est donc observé une augmentation de la prévalence au cours du temps de l'ordre de 20%. En considérant que la prévalence chez les

⁵ Global Initiative for Asthma (actualisation 2009 pour la prise en charge de l'asthme chez l'enfant de moins de 5 ans)

⁶ Recommandations PRACTALL : The European Pediatric Asthma Group

⁷ Prise en charge de l'asthme chez les enfants de moins de 36 mois : Recommandations de la Société pédiatrique de pneumologie d'allergologie en partenariat avec la Haute Autorité de Santé (mars 2009)

⁸ Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Le Guen N. L'asthme en France en 2006 : prévalence et contrôle des symptômes. IRDES questions d'Economie de la Santé. 2008 ;138 :1-8.

⁹ Com-Ruelle L, Crestin B, Dumesnil S. L'asthme en France selon les stades de sévérité. CREDES. 2000 N°1290

enfants de moins de 5 ans ait évolué de façon similaire, la prévalence de l'asthme actuelle chez les enfants de moins de 5 ans peut être estimée à 7,8%.

En appliquant ce taux de prévalence à la population française (données INED 2008), la population des enfants âgés de 2 à 5 ans atteints d'asthme peut être estimée à environ 248.600 enfants.

➤ **Asthme persistant léger à modéré insuffisamment traités par corticothérapie inhalée et un bêta-2 agoniste de courte durée pris à la demande**

Dans l'enquête du CREDES (1998), l'asthme était intermittent dans 68,2% des cas et persistant dans 31,8% chez les enfants de 2 à 5 ans. Ces valeurs concordent avec les données de l'étude Thalès fournie par le laboratoire, réalisée pendant la période 2006-2008, qui a permis d'estimer à 27% la proportion des asthmes persistants (sur la base de la prescription d'un traitement de fond avec 3 prescriptions annuelles de corticoïdes). On peut donc considérer qu'environ 30% des enfants de 2 à 5 ans ont un asthme persistant, soit 74.600 enfants.

Selon l'enquête de l'IRDES (2008), 60% des patients asthmatiques ont un asthme insuffisamment contrôlé (d'après les critères du GINA). Selon les critères, plus strictes, des recommandations de l'ANAES et de l'Afssaps¹⁰ (2004), 83% des patients auraient un contrôle insuffisant de l'asthme. Dans l'étude Er'Asthme^{11,12} (2003) chez 1.410 enfants de 6 à 14 ans prenant en compte les critères canadiens proches de ceux de la HAS, le contrôle de l'asthme était insuffisant chez 73% des enfants. Par conséquent, il peut être estimé que 60 à 83% des enfants de 2 à 5 ans ont un asthme persistant insuffisamment contrôlé, soit 44.800 à 62.000 enfants.

Par ailleurs, l'enquête de l'IRDES a montré que 50% des patients étaient insuffisamment contrôlés par un traitement par bêta-2 agoniste de courte durée d'action pris à la demande et 50% par un traitement de fond : 38% par un traitement de fond de paliers 2 et 3 et 12% par un traitement de fond de paliers 4 et 5 (paliers définis selon les recommandations du GINA). Il peut être considéré que les patients relevant de l'indication correspondent à ceux traités par un traitement de fond de paliers 2 et 3 et à une partie de ceux traités par un traitement de fond de paliers 4 et 5 (en faisant l'approximation d'une répartition égale entre les paliers 4 et 5).

Au total, sur la base de ces données, 44% des patients atteints d'asthme persistant seraient insuffisamment contrôlés par un traitement de fond correspondant au traitement d'un asthme persistant léger à modéré, soit 19.700 à 27.300 enfants de 2 à 5 ans.

➤ **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 corticoïde inhalé a été démontrée**

Selon les données de l'étude du CREDES (1998) et en tenant compte de l'augmentation de l'ordre de 20% de la prévalence entre 1998 et 2006, l'asthme persistant léger représente 15% des asthmes chez les moins de 5 ans, soit une population de 11.200 enfants.

Il n'existe pas de donnée épidémiologique permettant d'estimer la population des enfants atteints d'asthme persistant léger ayant des antécédents de crise d'asthme sévère.

¹⁰ Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents. ANAES-Afssaps (2004) : www.has-sante.fr.

¹¹ Godard P, De Blic J, Huas D, Boucot I, Pribil C. ER'ASTHME : évaluation du contrôle de l'asthme chez 410 enfants âgés de 6 à 14 ans en médecine générale. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2006;23(HS1):8

¹² De Blic J, Boucot I, Pribil C, Huas D, Godard P. Niveau de contrôle de l'asthme chez l'enfant en médecine générale en France : résultats de l'étude ER'ASTHME. *Archives de Pédiatrie*, 2007;14(9):1069-75

Les données de la littérature^{13, 14} et l'étude Thalès permettent d'estimer le défaut d'observance à un traitement de fond inhalé entre 40 et 65%.

Par conséquent, la population des patients âgés de 2 à 5 ans atteints d'asthme persistant léger n'observant pas le traitement de fond par corticoïde inhalé peut être estimée entre 4.500 et 7.300 enfants.

Toutefois, étant donné la variabilité de la maladie asthmatique au cours du temps et la nécessité d'adapter le traitement en fonction du contrôle de l'asthme, cette population est vraisemblablement déjà incluse dans la population des patients atteints d'asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par une corticothérapie inhalée et un bêta-2 agoniste de courte durée pris à la demande.

➤ **Asthme d'effort justifiant un traitement préventif**

Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'estimer la population des enfants de 2 à 5 ans relevant de cette indication.

En conclusion, la population cible de SINGULAIR 4 mg peut être estimée entre 19.700 à 27.300 enfants de 2 à 5 ans.

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 les indications et posologies de l'AMM.

La commission regrette qu'il n'y ait pas de démonstration de l'efficacité de SINGULAIR 4 mg dans la tranche d'âge de 0 à 2 ans.

Conditionnement :

La Commission recommande, pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement et, par conséquent, à 60 jours pour durée de traitement de 2 mois.

Taux de remboursement : 65%

¹³ Rand CS. Adherence to asthma therapy in preschool child. Allergy 2002;57(supl. 74):48-57

¹⁴ Gibson NA, Ferguson AE, Aitchison TC, Paton JY. Compliance with inhaled asthma medication in preschool children. Thorax 1995;50(12):1274-9