

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
21 octobre 2015

SINGULAIR 10 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 346 141 1 8)

SINGULAIR 5 mg, comprimé à croquer

B/28 (CIP : 34009 346 128 5 5)

SINGULAIR 4 mg, comprimé à croquer

B/28 (CIP : 34009 393 112 4 1)

SINGULAIR 4 mg, granulé

B/28 sachets-dose de 4 mg (CIP : 34009 393 123 6 1)

Laboratoire MSD FRANCE

DCI	montélukast
Code ATC (2014)	R03DC03 (antagoniste des récepteurs des leucotriènes)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Analyse des résultats de l'étude post-inscription
Listes concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	• <u>SINGULAIR 4 mg, 5 mg et 10 mg</u> « 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. » • <u>SINGULAIR 4 mg et 5 mg</u> « 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. »

	Le service médical rendu par SINGULAIR 10 mg <u>reste important</u> dans les indications - 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. - Traitement préventif de l'asthme induit par l'effort. Le service médical rendu par SINGULAIR 5 mg <u>reste important</u> dans les indications : - 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, - traitement alternatif 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, - traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.
SMR	Dans les indications : - 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, - Traitement alternatif 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, - traitement préventif de l'asthme induit par l'effort, le service médical rendu par SINGULAIR 4 mg, comprimé à croquer et granulé reste important chez l'enfant de 2 à 5 ans, le service médical rendu par SINGULAIR 4 mg, granulé est faible chez l'enfant de 6 à 24 mois.
Place dans la stratégie thérapeutique	<u>Chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans, SINGULAIR 10 mg est :</u> - un traitement de fond de l'asthme persistant léger à modéré, utilisé en traitement additif à la corticothérapie inhalée chez les patients dont l'asthme est insuffisamment contrôlé par la corticothérapie inhalée malgré le recours aux bêta-2 agonistes de courte durée d'action - dans les études, le montélukast a été inférieur aux bêta-2 agonistes de longue durée d'action ; - un traitement préventif de l'asthme d'effort en alternative aux bêta-2 agoniste 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. <u>Chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 14 ans, SINGULAIR 5 mg est :</u> - un traitement de fond de l'asthme persistant léger à modéré, utilisé en traitement additif à la corticothérapie inhalée chez les patients dont l'asthme est insuffisamment contrôlé par la corticothérapie inhalée malgré le recours aux bêta-2 agonistes de courte durée d'action - dans les études, le montélukast a été inférieur aux bêta-2 agonistes de longue durée d'action ;

- un traitement alternatif 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.
- un traitement préventif de l'asthme d'effort en alternative aux bêta-2 agoniste 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.

Chez l'enfant de 2 à 5 ans, SINGULAIR 4 mg, comprimé à croquer et granulé, est :

- un traitement de fond de l'asthme persistant léger à modéré, utilisé en traitement additif à la corticothérapie inhalée chez les patients dont l'asthme est insuffisamment contrôlé par la corticothérapie inhalée malgré le recours aux bêta-2 mimétiques - dans les études, le montélukast a été inférieur aux bêta-2 agonistes de longue durée d'action ;
- un traitement alternatif 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 ;
- un traitement préventif de l'asthme d'effort en alternative aux bêta-2 agoniste 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.

Chez l'enfant de 6 à 24 mois, SINGULAIR 4 mg, granulé, est :

- un traitement de fond de l'asthme persistant léger à modéré, utilisé en traitement additif à la corticothérapie inhalée chez les patients dont l'asthme est insuffisamment contrôlé par la corticothérapie inhalée malgré le recours aux bêta-2 agonistes de courte durée d'action en alternative au doublement de la dose de corticoïde inhalé.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Reconnaissance mutuelle : SINGULAIR 10 mg, comprimé à croquer : 20 mars 1998. SINGULAIR 5 mg, comprimé à croquer : 20 mars 1998. SINGULAIR 4 mg, comprimé à croquer : 27 mars 2009. SINGULAIR 4 mg, granulés : 27 mars 2009.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2014 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 montélukast

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande de renouvellement d'inscription des spécialités SINGULAIR sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Lors des précédents examens des spécialités SINGULAIR par la Commission de la transparence, le SMR avait été jugé :

- important dans l'ensemble des indications pour SINGULAIR 5, 10 mg et pour SINGULAIR 4 mg chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 2 ans,
- insuffisant pour SINGULAIR 4 mg chez les enfants de 6 à 24 mois en raison du manque de données.

Cependant, le spécialité SINGULAIR 4 mg a obtenu un remboursement dans cette tranche d'âge sous réserve de réaliser une étude observationnelle chez les enfants de 6 à 24 mois (demande du CEPS). Les résultats de cette étude sont examinés dans le présent avis.

Par ailleurs, des données cliniques complémentaires ont été fournies chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 5 ans.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- SINGULAIR 4 mg, 5 mg et 10 mg

« 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 4 mg et 5 mg

« 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. »

04 POSOLOGIE

04.1 SINGULAIR 10 mg

« **Chez l'adulte et l'adolescent de 15 ans et plus**, asthmatiques, avec ou sans rhinite allergique saisonnière associée, la posologie préconisée est de 1 comprimé à 10 mg par jour le soir.

Recommandations générales : l'effet thérapeutique de SINGULAIR 10 mg sur les symptômes de l'asthme apparaît dès le premier jour. SINGULAIR 10 mg peut être pris avec ou sans aliments. Informer les patients qu'ils doivent poursuivre leur traitement même si l'asthme est stabilisé, ainsi que durant les périodes d'exacerbation des symptômes. SINGULAIR ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec d'autres médicaments contenant le même principe actif (le montélukast).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés, 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.

Administration de SINGULAIR avec les autres traitements de l'asthme

Ce médicament peut s'associer au traitement en cours de l'asthme.

Corticoïdes administrés par voie inhalée : SINGULAIR peut être ajouté au traitement en cours lorsque la corticothérapie inhalée et l'utilisation d'un bêta-2-mimétique de courte durée d'action « à la demande » pour le traitement des symptômes n'apportent pas un contrôle suffisant des symptômes. Le traitement par SINGULAIR ne doit pas se substituer brutalement à la corticothérapie par voie inhalée. »

04.2 SINGULAIR 5 mg

« **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 délai à distance des repas d'au moins une heure avant ou deux heures après la prise alimentaire. Il n'y a pas lieu de prévoir une adaptation posologique dans cette tranche d'âge.

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 montélukast n'est pas recommandé en monothérapie chez les patients présentant un asthme persistant modéré. L'utilisation du montélukast comme alternative thérapeutique 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

nécessité une corticothérapie par voie orale et dont l'incapacité à adhérer à une corticothérapie par voie inhalée est démontrée. 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.

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.

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

04.3 SINGULAIR 4 mg

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. »

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 2 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 montélukast n'est pas recommandé en monothérapie chez les patients présentant un asthme persistant modéré. L'utilisation du montélukast 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 montélukast 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. »

05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 3 juin 1998 et 25 octobre 2000* SINGULAIR 5 mg et 10 mg : inscription sécurité sociale de la B/28 et collectivités de la B/50 (03/06/1998), et inscription collectivités de la B/49 destinée à remplacer la B/50 (25/10/2000)
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 effort. Remarque (pour le comprimé à 5 mg) : il n'a pas été mis en évidence de risque particulier chez l'enfant, cependant l'expérience acquise dans cette population est limitée.
SMR	L'asthme est une maladie souvent invalidante, dont les complications (état de mal asthmatique et dyspnée continue) peuvent être graves. Le montélukast est efficace dans le traitement de fond de l'asthme en addition aux corticoïdes inhalés chez les patients insuffisamment contrôlés et dans le traitement préventif de l'asthme induit par l'effort. Les corticoïdes inhalés, les corticoïdes par voie générale, les bêta-2-mimétiques inhalés sont des alternatives thérapeutiques. Les traitements anti inflammatoires de fond occupent une place importante dans la stratégie thérapeutique de l'asthme.
ASMR	SINGULAIR apporte une amélioration du service médical rendu modeste de <u>niveau III</u> en termes d'efficacité et de tolérance en addition aux corticoïdes inhalés par rapport à la stratégie de traitement habituelle. Chez l'enfant cette amélioration du service médical rendu peut être qualifiée d'importante de <u>niveau II</u> notamment en prévention d'un asthme d'effort.

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 6 juillet 2005 Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux pour SINGULAIR 5 mg, comprimé à croquer (B/28) et SINGULAIR 10 mg, comprimé pelliculé (B/28)
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.
SMR	Le service médical rendu par SINGULAIR 5 mg et 10 mg est <u>important</u> .
ASMR	Chez l'adulte, compte tenu de l'évolution du contexte thérapeutique et de la prééminence actuelle des bêta-2 agonistes de longue durée d'action, SINGULAIR n'apporte <u>pas d'amélioration du service médical rendu</u> par rapport à ces produits. Chez l'enfant, SINGULAIR conserve son intérêt dans la prise en charge de l'asthme, notamment de l'asthme induit par l'effort.

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 31 janvier 2007 SINGULAIR 5 mg, comprimé à croquer B/28 et B/49 : inscription Sécurité Sociale et collectivités dans l'extension d'indication citée ci-dessous.
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.
SMR	Le service médical rendu par SINGULAIR 5 mg dans cette indication est <u>important</u> .
ASMR	SINGULAIR 5 mg comprimé à croquer, en tant qu'alternative aux corticoïdes inhalés à faibles doses, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<u>ASMR IV</u>) 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.

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 4 novembre 2009 Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de SINGULAIR 5 mg comprimé à croquer et SINGULAIR 10 mg comprimé pelliculé B/28
Indication	• SINGULAIR 5 mg et 10 mg 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 5 mg 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.
SMR	Le service médical rendu par ces spécialités reste <u>important</u> dans les indications de l'AMM.
ASMR	Sans objet.

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 4 novembre 2009 Inscription Sécurité Sociale et Collectivités de SINGULAIR 4 mg, comprimé à croquer B/28 et B/50 et SINGULAIR 4 mg, granulés B/28 sachets-dose de 4 mg.
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.
SMR	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.
ASMR	SINGULAIR 4 mg, comprimé à croquer et granulé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la prise en charge des patients asthmatiques âgés de 2 à 5 ans.

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

06.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité :

- deux études cliniques randomisées en double aveugle, l'une chez l'adulte versus placebo et fluticasone et l'autre chez l'enfant (6 à 14 ans) versus placebo ;
- deux méta-analyses Cochrane :
 - chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant (6 à 17 ans) : en association à un corticoïde inhalé, antileucotriène versus bêta-2 agoniste de longue durée d'action ;
 - chez l'enfant et l'adolescent (1 à 18 ans) : montélukast + corticoïde inhalé versus corticoïde inhalé.

Il n'y a pas de données cliniques spécifiques chez l'enfant de moins de 5 ans ou l'enfant de 6 mois à 2 ans.

➤ Etudes cliniques

	Etude versus placebo chez l'adulte (Price et al, 2013 ¹)
Objectifs de l'étude	Evaluer l'efficacité du montélukast et de la fluticasone versus placebo chez des patients fumeurs ayant un asthme persistant léger à modéré.
Méthode	Etude prospective, multicentrique, randomisée, en double-aveugle versus placebo et traitement actif.
Critères d'inclusion	• Age compris entre 18 et 55 ans inclus ; • Fumeurs (fréquence de tabagisme $\geq 0,5$ paquet et ≤ 2 paquets de cigarettes par jour) • Tabagisme de 30 paquets-années ou moins • Asthme chronique depuis au moins un an avec des symptômes de dyspnée, respiration sifflante, d'oppression thoracique et/ou de toux ; Les patients inclus dans l'étude devaient respecter les procédures de l'étude pendant une période de 3 semaines en simple aveugle (période d'éligibilité).
Traitements	• Montélukast • Fluticasone • Placebo Les patients étaient traités pendant 6 mois. L'utilisation de bêta-2 agoniste à courte durée d'action (SABA, albutérol/salbutamol) était autorisée mais déconseillée par les investigateurs de l'étude en cas d'absence de symptômes. La visite 3 était programmée un mois après la visite 2 et les visites 4 et 5 étaient programmées 3 mois après les visites 3 et 4 respectivement.
Critère de jugement principal	Proportion de jours pendant lesquels l'asthme était contrôlé. Le contrôle de l'asthme était défini par les 4 critères suivants : • Moins de 2 inhalations de SABA dans la journée ; • Symptômes nocturnes ; • Visite médical non programmée ; • Utilisation de corticoïdes oraux. Ces critères étaient évalués quotidiennement.

Résultats :

Un total de 1 019 patients a été randomisé dont 347 dans le groupe montélukast, 336 dans le groupe fluticasone et 336 dans le bras placebo.

Les patients, âgés de 38 ans en moyenne, étaient majoritairement des hommes (53 %). Les caractéristiques démographiques étaient similaires entre les groupes de traitement.

Critère de jugement principal :

Une amélioration en termes de pourcentage moyen de jours avec asthme contrôlé a été observée dans les deux groupes de traitement actifs (montélukast et fluticasone) versus placebo :

- 45,0 % (IC_{95%} = [40,6 ; 49,3]) dans le bras montélukast versus 39,1 % (IC_{95%} = [34,7 ; 43,5]) dans le bras placebo (p = 0,040)
- 49,2 % (IC_{95%} = [44,9 ; 53,5]) dans le bras fluticasone versus 39,1 % (IC_{95%} = [34,7 ; 43,5]) dans le bras placebo (p<0,01).

La différence entre les groupes montélukast et fluticasone n'était pas statistiquement significative.

¹ Price D et al. Effect of montélukast for treatment of asthma in cigarette smokers. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(3):763-771

	Etude versus placebo chez l'enfant et l'adolescent (Weis et al, 2010 ²)
Objectifs de l'étude	Evaluer l'efficacité de l'ajout du montélukast aux traitements usuels versus placebo chez des patients pédiatriques ayant un asthme léger à modéré afin de réduire la morbidité liée à l'asthme au moment de la rentrée scolaire.
Méthode	Etude multicentrique, prospective, randomisée, en double-aveugle versus placebo et en groupes parallèles.
Critères d'inclusion	• Enfants et adolescents âgés de 6 à 14 ans • Asthme chronique depuis au moins un an. • Traitement médicamenteux indiqué dans l'asthme dans les 6 mois précédant l'éligibilité à l'étude. • Au moins une exacerbation de l'asthme associée à un rhume dans l'année précédente et un changement d'environnement pendant le mois d'août ou septembre qui différait de leur environnement habituel scolaire (ex : colonie de vacances, etc.)
Traitements	• montélukast 5 mg/jour • placebo Les patients ont débuté leur traitement la veille du jour de rentrée scolaire, puis tous les soirs pendant 8 semaines. Le traitement usuel devait être continué.
Critère de jugement principal	Proportion de jours durant lesquels était observée une dégradation de l'asthme, définie par l'observation d'au moins un des événements suivants : • augmentation de l'utilisation béta agoniste de courte durée d'action d'au moins 70 % par rapport à l'inclusion et augmentation minimale de 2 inhalations ; • augmentation du score symptômes journalier > 50 % par rapport à l'inclusion ; • réveil nocturne ; • augmentation de l'utilisation de corticoïdes inhalés d'au moins 100% par rapport à l'inclusion ou prise de corticoïdes oraux pour traiter la dégradation de l'asthme ; • visites non anticipées chez le médecin, aux urgences ou à l'hôpital pour crises d'asthme.

Résultats :

Au total, 1 162 patients ont été randomisés, dont 580 patients dans le groupe montélukast et 582 patients dans le groupe placebo.

Les caractéristiques démographiques à l'inclusion étaient similaires entre les deux bras de traitement et la majorité des patients présentait un asthme assez bien contrôlé.

Critère de jugement principal :

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes montélukast et placebo en termes de pourcentage de jours durant lesquels était observée une dégradation de l'asthme : 24,3 % avec le montélukast versus 27,2 % avec le placebo ; IC_{95%} = [-6,21 ; 0,29].

➤ Méta-analyses

Méta-analyse Cochrane chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (Chauhan, 2014)³ : anti-leucotriène versus bêta-2 agoniste de longue durée d'action en addition aux corticoïdes inhalés

Cette méta-analyse avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de l'ajout d'un traitement par anti-leucotriène versus un traitement par bêta-2 agoniste à longue durée d'action au traitement usuel par corticoïdes inhalés, chez des adultes et des enfants et adolescents de 6 à 17

² Weiss KB et al. The Back to School asthma study: the effect of montélukast on asthma burden when initiated prophylactically at the start of the school year. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;105 (2):174-181.

³ Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2- agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014

ans atteints d'asthme persistant ayant des symptômes malgré l'utilisation d'un traitement par corticoïdes inhalés.

Cette étude a inclus des études randomisées comparatives ayant évalué les schémas thérapeutiques suivants :

- Traitement par bêta-2 agoniste à longue durée d'action (salmétérol, formotérol) associé au traitement usuel par corticoïdes inhalés ;
- Traitement par anti-leucotriène (montélukast, pranlukast, zafirlukast ou zileuton) associé au traitement usuel par corticoïdes inhalés.

Les patients de l'étude devaient prendre une dose stable de leur traitement par corticoïdes inhalés. La dose était considérée comme faible si elle était ≤ 400 µg/jour, modérée si elle était comprise entre 400 et 800 µg/jour et forte si elle était ≥ 800 µg/jour.

Les traitements étudiés (bêta-2 agoniste à longue durée d'action et anti-leucotriène) devaient être administrés pendant au moins 4 semaines.

L'utilisation de bêta-2 agonistes à courte durée d'action inhalés ou de corticoïdes oraux à court terme en traitement de secours était permise durant l'étude.

Le montélukast a été utilisé à la dose de 5 ou 10 mg/jour (en fonction de l'âge des patients)

Les posologies des bêta-2 agonistes à longue durée d'action étaient les suivantes :

- salmétérol 50 µg deux fois par jour ou une fois par jour (pour patient pédiatrique)
- formotérol 12 µg deux fois par jour.

Résultats :

Parmi les 18 études retenues dans l'analyse, 8 études ont permis d'évaluer le critère principal. Elles ont inclus un total de 5 923 adultes et 334 patients pédiatriques.

Cette méta-analyse concernait 2 anti-leucotriènes (zafirlukast et montélukast). Parmi les 8 études, 6 ont étudié le montélukast, 1 étude a étudié le zafirlukast et 1 étude a étudié les deux molécules. Les résultats des 6 études (5 476 patients) indiquent une réduction plus importante du risque d'exacerbation de l'asthme nécessitant le recours à un traitement par corticoïdes systémiques dans le groupe bêta-2 agoniste à longue durée d'action + corticoïdes inhalés par que dans le groupe anti-leucotriène + corticoïdes inhalés (RR = 0,83 ; IC_{95%} = [0,72 ; 0,97]).

Méta-analyse Cochrane chez l'enfant et l'adolescent (Chauhan, 2013)⁴ : association corticoïde inhalé + montélukast versus corticoïde inhalé

Cette méta-analyse avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association corticoïdes inhalés + anti-leucotriènes à celles d'un corticoïde inhalé seul (à dose identique, augmentée ou diminuée) chez des enfants et adolescents de 1 à 18 ans atteints d'asthme persistant léger à modéré malgré l'utilisation d'un traitement de fond stable par corticoïde inhalé (ou devenu symptomatique suite à une réduction de dose des corticoïdes inhalés).

Cette étude a inclus des études randomisées comparatives avec groupes parallèles ou croisée ayant évalué les schémas thérapeutiques suivants :

- corticoïdes inhalés + anti-leucotriènes versus corticoïdes inhalés (à dose identique) ;
- corticoïdes inhalés + anti-leucotriènes versus corticoïdes inhalés (avec escalade de dose) ;
- corticoïdes inhalés + anti-leucotriènes versus corticoïdes inhalés (réduction de dose).

L'utilisation de bêta-2 agonistes de courte durée d'action et de corticoïdes oraux était permise.

L'anti-leucotriène utilisé était le montélukast à la dose de 5 mg pour les enfants âgés de 6 à 14 ans et à la dose de 10 mg pour les adolescents de 15 ans et plus. Parmi les corticoïdes évalués, la fluticasone et le budésonide étaient utilisés.

⁴ Chauhan BF, Ben Salah R, Ducharme FM. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids in children with persistent asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 2

Le critère de jugement principal pour les deux premiers schémas thérapeutiques (dose identique ou augmentée des corticoïdes inhalés) était le nombre de patients ayant eu au moins une exacerbation de leur asthme qui a nécessité l'utilisation de corticoïdes oraux.

Dans le cas du schéma thérapeutique « dose diminuée des corticoïdes inhalés », le critère d'évaluation principal était la variation de dose par rapport à l'inclusion des corticoïdes inhalés nécessaire au maintien du contrôle de l'asthme.

Résultats :

Quatre études publiées ont été incluses dans la méta-analyse ayant inclus un total de 559 patients (enfants ≥ 6 ans et adolescents) atteints d'asthme léger à modéré dont 65 et 69% de garçons. Une étude a inclus des patients âgés entre 6 et 14 ans et les trois autres études ont inclus des enfants ≥ 6 ans et des adolescents. Le critère de jugement principal était le risque d'exacerbation nécessitant un corticoïde oral.

Résultats pour le schéma thérapeutique : association anti-leucotriène et corticoïde inhalé versus corticoïde inhalé à dose identique

Une seule étude a évalué, chez 268 enfants de 6 à 14 ans, le risque d'exacerbation de l'asthme nécessitant un corticoïde oral à plus de 12 semaines.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes de traitement sur ce critère (RR = 0,80 ; IC_{95%} = [0,34 ; 1,91]).

Résultats pour le schéma thérapeutique : association anti-leucotriène et corticoïde inhalé versus corticoïde inhalé à dose augmentée

Une seule étude a évalué, chez 182 enfants et adolescents, le risque d'exacerbation de l'asthme nécessitant un corticoïde oral à plus de 16 semaines.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes de traitement sur ce critère (RR = 0,82, IC_{95%} = [0,54 ; 1,25]).

06.2 Tolérance

6.2.1 Données issues du RCP

Au cours des études cliniques, les effets indésirables imputables au traitement les plus fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ont été des céphalées (adultes, adolescents et enfants) et des douleurs abdominales (adultes et adolescents).

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés depuis la mise sur le marché ont été : des infections des voies aériennes supérieures, rash cutané et pyrexie (ces événements indésirables avaient été rapportés comme très fréquents chez les patients sous placebo dans les études cliniques). Les idées suicidaires et tentatives de suicide ont été très rares.

6.2.2 Données issues des études cliniques

Le laboratoire a fourni trois études de tolérance qui ont fait l'objet d'une publication :

- **Philip G (2009)⁵** : revue des essais cliniques menés par Merck suite à une demande de la FDA (Food and Drug Administration) en 2008 concernant l'évaluation des risques de suicide avec le montélukast.

⁵ Philip G, Hustad C, Noonan G. Reports of suicidality in clinical trials of montelukast. J Allergy Clin Immunol 2009;124:691-696e6.

Sur les 116 études incluses dans l'analyse, dans les études versus placebo, aucun événement indésirable de type suicidaire n'a été rapporté chez les patients traités par montélukast et dans les études versus comparateur actif, 2 événements indésirables de comportement d'automutilation et de tentative de suicide ont été observés chez une patiente mais n'ont pas été considérés comme liés au traitement par montélukast.

- **Philip G (2009)⁶** : analyse rétrospective des essais cliniques randomisés, en double-aveugle ayant comparé le montélukast au placebo à la demande de la FDA dont l'objectif était de comparer l'incidence des effets indésirables liés au comportement (troubles psychiatriques, troubles généraux, anomalies au site d'administration et akathisie) chez des patients pédiatriques et adultes traités par montélukast ou placebo.

L'analyse a inclus 46 études randomisées en double-aveugle versus placebo chez des patients adultes (≥ 15 ans, 35 études) et pédiatriques (3 mois à 14 ans, 11 études) dont 2 étaient en « cross-over ». Quelques études comportaient aussi un groupe comparateur actif. La pathologie traitée était l'asthme pour 30 études, la rhinite allergique saisonnière pour 12 études, la rhinite allergique durable pour 2 études, la bronchiolite induite par le virus respiratoire syncytial pour une étude et la migraine pour une autre étude.

La fréquence des patients ayant rapporté au moins 1 événement indésirable lié au comportement était de 2,73 % dans le bras montélukast versus 2,27 % dans le bras placebo (RR = 1,12 ; IC_{95%} = [0,93 - 1,36]).

L'événement indésirable lié au comportement le plus fréquemment rapporté dans les deux groupes de traitement était l'insomnie (0,70 % dans le groupe montélukast versus 0,52 % dans le groupe placebo).

De manière générale, la fréquence des événements indésirables liés au comportement était faible et similaire entre les groupes de traitement.

La proportion de patients ayant arrêté le traitement de l'étude pour cause d'événements indésirables liés au comportement était de 8/11 673 patients (0,07 %) dans le groupe montélukast, 10/8 827 patients (0,11 %) dans le groupe placebo et 2/4 724 patients (0,04 %) dans le groupe contrôle actif.

Les événements indésirables graves liés au comportement ont été rapportés chez 6 patients : 3 patients du groupe montélukast (troubles de l'anxiété, dépression, trouble schizo-affectif) et 3 patients du groupe placebo (troubles bipolaires, irritabilité, sautes d'humeur). Les EI rapportés dans le bras montélukast ont été considérés par l'investigateur comme probablement non liés au traitement de l'étude. Dans le bras placebo, l'événement indésirable « trouble bipolaire » a été considéré comme non lié au traitement de l'étude ; les deux autres événements indésirables ont été considérés comme possiblement liés au traitement de l'étude.

- **Sarkar M (2009)⁷** : étude prospective, comparative de tolérance du montélukast dont l'objectif principal était de déterminer si l'exposition au montélukast pendant la grossesse augmentait le taux de malformations majeures au-delà du risque de référence de 1-3 % ou le taux d'autres événements indésirables.

Les femmes incluses dans cette étude étaient enceintes et asthmatiques et avaient contacté un centre de référence sur les agents tératogènes pour obtenir des informations sur la sécurité du montélukast pendant la grossesse. Elles ont été réparties deux groupes de traitements : traitement par montélukast et traitement corticoïde inhale en association ou non à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action. Ces deux groupes de femmes enceintes et asthmatiques ont été comparés à un groupe de femmes enceintes, non asthmatiques et non atteintes de pathologies graves, ayant été exposées à des médicaments non tératogènes et à d'autres expositions inoffensives (telles que coloration capillaire et radiographie dentaire).

⁶ Philip G, Hustad C, Malice M. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montélukast. J Allergy Clin Immunol 2009;124:699-706e8.

⁷ Sarkar M, Koren G, Kalra S. Montélukast use during pregnancy: a multicentre, prospective, comparative study of infant outcomes. Eur J Clin Pharmacol 2009;65:1259-1264.

L'effectif était de 180 femmes par groupe.

Sur les 180 grossesses exposées au montélukast, il a été observé :

- 160 (87,4 %) naissances incluant 3 paires de jumeaux,
- 20 (11,1 %) avortements spontanés.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les bras de traitement concernant les naissances, les fausses couches, les morts fœtales et les avortements choisis.

L'exposition au montélukast a résulté à un poids moyen à la naissance statistiquement plus faible ($3\,214,1 \pm 656$ g) et un âge gestationnel statistiquement plus précoce ($37,8 \pm 3,1$ semaines) par rapport au bras non exposé à des agents tératogènes (respectivement $p = 0,038$ et $p = 0,045$). La différence n'était pas statistiquement significative avec le bras corticoïdes inhalés et/ou bêta-2 agonistes inhalés.

Des malformations majeures ont été observées chez 1 (0,7 %) patiente du bras montélukast versus 4 (2,7 %) patientes du bras corticoïdes inhalés et/ou bêta-2 agonistes inhalés et aucune femme enceinte non asthmatique.

6.2.3 Données issues des PSUR

Les données de pharmacovigilance au cours de la période du 31 janvier 2009 au 1^{er} mars 2014 ont été fournies.

Les événements indésirables graves, les plus fréquemment rapportés par les professionnels de santé lors d'un traitement par montélukast, ont été des affections psychiatriques, des troubles généraux et des affections du système nerveux central.

Les événements indésirables graves, les plus fréquemment rapportés au cours d'études cliniques ont été des infections et des affections respiratoires.

Ces événements indésirables étaient tous attendus.

Plan de gestion des risques

Au cours de la période de pharmacovigilance du 31 juillet 2009 au 30 juillet 2012, un Plan de Gestion des Risques (PGR) spécifique pour le montélukast sodique a été élaboré à la demande du groupe de travail Pharmacovigilance (PhVWP : Pharmacovigilance Working Party) de l'EMA afin de répondre à des questions précises relatives au lien entre le montélukast et les événements neuropsychiatriques dans la population de patients pédiatriques. En décembre 2011, le PhVWP a conclu que les informations disponibles sur les effets indésirables psychiatriques et ceux liés au comportement sont suffisamment prises en compte dans l'information produit disponible dans l'Union européenne et que les activités de pharmacovigilance de routine sont suffisantes pour poursuivre le suivi de ce point, par exemple dans le cadre de la préparation et l'évaluation des PSUR, en tenant compte des résultats futurs de la recherche en cours chez les enfants et les adolescents. Aucune mise à jour du PGR n'a été jugée nécessaire depuis cette soumission initiale.

06.3 Données d'utilisation et de prescription

6.3.1 Etude observationnelle prospective quantifiant l'apport de SINGULAIR 4 mg chez le nourrisson de 6 à 24 mois (EOS 6-24), réalisée sur la base de données du SNIIR-AM

➤ Rappel du contexte de la demande d'étude post-inscription

La demande d'étude émane du CEPS uniquement (Avenant du 14/01/2010). La Commission de la Transparence avait attribué, dans son avis du 4/11/2009, un SMR insuffisant chez l'enfant de moins de deux ans et n'avait donc pas fait de demande d'étude post-inscription. Le remboursement ayant été accepté aussi pour les enfants de 6 mois à 2 ans, le CEPS a souhaité la mise en place d'une étude sur cette classe d'âge. Le libellé de la demande du CEPS était le suivant :

« Le laboratoire s'engage à mettre en place une étude épidémiologique concernant les enfants de moins de 2 ans ayant pour objectif principal de déterminer si l'introduction de SINGULAIR dans

l'arsenal thérapeutique apporte un meilleur contrôle de l'asthme persistant léger à modéré mal contrôlé en pratique réelle de prescription par rapport aux recommandations existantes. La taille de l'étude, les critères de jugement pour la mesure de l'impact, la durée du suivi seront déterminés par un comité scientifique indépendant dont la composition aura été portée à la connaissance du Ministère de la Santé. »

➤ Méthodologie

Le laboratoire a réalisé une étude épidémiologique observationnelle de type « suivi de cohorte », sur la base de données administrative du SNII-RAM⁸, chez des patients présumés asthmatiques mal contrôlés et âgés de moins de deux ans.

Les objectifs principaux étaient les suivants :

- une analyse descriptive des modalités observées de prise en charge des patients asthmatiques âgés de 6 à 24 mois.
- une analyse comparative du contrôle de l'asthme, suite à l'exacerbation initiale, entre 2 sous-groupes d'enfants âgés de 6 à 24 mois identifiés : groupe ayant reçu SINGULAIR (4 mg) suite à une exacerbation, éventuellement associé à d'autres traitements R03 y compris un corticoïde inhalé (CI), versus groupe ayant reçu un CI suite à une exacerbation sans avoir reçu SINGULAIR.

Critères d'inclusion (cf détails en annexe) :

- enfants supposés asthmatiques ayant eu au moins 2 dispensations consécutives de traitements respiratoires (code R03 de l'ATC), entre le 8 mars 2010 et le 31 décembre 2011. Ils devaient être âgés de 6 à 24 mois lors de la première dispensation de traitement respiratoire (R03) de sélection ;

ET

- ayant eu dans les 6 mois suivant la première dispensation (R03) d'inclusion une exacerbation initiale (ie un non contrôle de l'asthme) repérée par un des critères suivants : recours à un corticoïde oral, augmentation du dosage en CI, passage à un corticoïde nébulisé, recours à un bêta-2 agoniste de courte durée d'action en renforcement d'un traitement existant ou une hospitalisation pour asthme²) ;

ET

- pour lesquels au moins 6 mois de données de suivi étaient disponibles dans la base, à partir de l'exacerbation initiale (T₀).

Puis pour la constitution des deux groupes SINGULAIR et CI, les critères considérés étaient les suivants :

- **Groupe SINGULAIR** : enfants ayant reçu une première dispensation de SINGULAIR 4 mg dans un délai maximum de 7 jours (inclus) après la date index.
- **Groupe CI** : enfants mis sous CI dans un délai maximum de 7 jours après la date index, n'ayant pas reçu de SINGULAIR au cours de cette période.

A partir de ces deux populations, un appariement (1 à 3 patients CI par patient SINGULAIR) a été réalisé pour constituer les deux groupes de l'analyse comparative sur 5 critères : âge, sexe, trimestre de la date index, typologie des traitements durant les 3 mois de la période pré-inclusion, hospitalisation pour asthme durant les 3 mois de la période pré-inclusion.

⁸ SNII-RAM : « Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie » mis en œuvre par la CNAMTS depuis 2003 ; il couvre 88 % des français

➤ Principaux résultats

I. Population globale

Un total de 171 392 enfants âgés de 6 à 24 mois lors de la première dispensation de traitement respiratoire (R03) avec 2 dispensations de R03 consécutives répondant aux critères retenus ont été identifiés (comme probablement asthmatiques).

Parmi eux, 152 212 (88,8 %) ont présenté une exacerbation initiale d'asthme dans les 6 mois consécutifs à la première dispensation de R03 (selon les critères retenus). Seuls 115 489 enfants (67,4 % des 171 392) ont au moins 6 mois de suivi dans la base, à compter de la date de la première exacerbation (date index = T₀). La population globale finale de l'analyse descriptive comptait donc 115 489 enfants.

Le nombre d'enfants non retenus dans l'analyse et la justification de ces exclusions par le laboratoire sont présentés en annexe. Il convient de souligner que, parmi ces enfants, plus de 31 000 ont été inclus tardivement (d'où le suivi < 6 mois) et 32 enfants sont décédés durant les 6 mois (cause non disponible).

1. Caractéristiques des enfants à la date index (n = 115 489) étaient les suivantes :

La majorité des enfants était des garçons (62,9 %, deux fois plus que de filles). Leur âge moyen était de 13,9 mois (écart-type = 5,4) et 47 % avaient entre 6 à 12 mois.

Seuls 2,3 % des enfants bénéficiaient d'une ALD (quelle qu'elle soit, notamment n°14 : Insuffisance respiratoire chronique grave) et 17 % des enfants bénéficiaient de la CMU.

Plus de 60 % des enfants avaient un traitement régulier (≥ 4 dispensations de R03 sur les 6 mois).

La répartition des enfants (à la date index), selon le marqueur d'exacerbation initiale retenu, est présentée en annexe. Les critères les plus fréquemment retrouvés sont la prescription de corticoïdes oraux (57,8 %) et de bêta-2 agoniste de courte durée d'action (59,8 %) en renforcement thérapeutique ; les autres critères sont rarement retrouvés, notamment l'hospitalisation dans 1 % des cas environ.

Près de 40 % des enfants n'ont eu ni traitement de fond, ni traitement symptomatique au cours de ces 3 mois, ce qui suggère de faibles niveaux de dispensations en pré-exacerbation.

2. Répartition des enfants selon la typologie des traitements dispensés dans les 6 mois suivant la date index (date index exclue) et selon l'existence ou non d'une hospitalisation sur cette période (voir tableau 1)

La typologie de loin majoritaire (78,8 %) était « Traitements de fond (corticoïde inhalé ou nébulisé ou SINGULAIR) avec d'autres traitements éventuels ». Seuls 3,7 % des enfants ont été hospitalisés (≥ 1 fois) pour asthme, 4,5 % ayant pour typologie « Traitement de fond ». Le laboratoire précise que l'exacerbation est fréquemment facteur inaugural de la maladie.

Tableau 1 : Typologies des traitements dispensés dans les 6 mois suivant la date index

Typologies	Effectif	Pourcentage	Hospitalisations	
			Effectif	Pourcentage*
Aucun traitement spécifique de l'asthme, ni de corticoïdes oraux	7 541	6,5 %	11	0,1 %
Traitements symptomatiques (bêta-2 agoniste de courte durée d'action +/- corticoïdes oraux) sans traitement de fond	16 980	14,7 %	177	1 %
Traitements de fond (corticoïde inhalé ou nébulisé ou SINGULAIR) avec d'autres traitements éventuels	90 968	78,8 %	4 137	4,5 %
Total	115 489	100 %	4 325	3,7 %

* Pourcentage sur l'ensemble des enfants de la typologie étudiée **RQ : 23 enfants ayant des xanthines (0,02 % de la population) et les 178 enfants des cromones (0,15 %) ont été classés dans la troisième typologie (« Traitements de fond... »)

3. La consommation de soins (non médicamenteuse et médicamenteuse) remboursée dans les 6 mois est présentée en annexe.
4. Le devenir clinique des enfants à 6 mois : L'analyse de la fréquence des marqueurs d'exacerbation/perte de contrôle de l'asthme a montré que :
 - ⇒ **Près de 80 % des enfants ont eu une « exacerbation/perte de contrôle de l'asthme** (au sens large du terme) », c'est-à-dire au moins un des deux critères : le critère de perte de contrôle de l'asthme (ie renforcement thérapeutique) relevé chez 57,1% des enfants ou le critère d'exacerbation (au sens strict du terme : prescription d'un corticoïde oral ou 1 hospitalisation) relevé pour 62,2 % des enfants.
Ainsi, les principaux critères d'exacerbation retrouvés ont été la prescription de corticoïdes oraux (61,5 % des enfants) (les hospitalisations ne concernent que 3,7 % des enfants) et la prescription de bêta-2 agoniste de courte durée d'action (54,2 % des enfants). Les critères d'exacerbation sont présentés en annexe.
 - ⇒ **Le nombre moyen d'exacerbations par enfant** au cours des 6 mois suivant la date index est de 1,7 (écart-type=1,5). Un tiers des enfants a eu une seule exacerbation (23 % deux, 13 % trois et 11,8 % quatre exacerbations ou plus).

II. Population des groupes SINGULAIR et CI avant et après appariement

Parmi les 115 489 enfants inclus (qui avaient un suivi de plus de 6 mois), le groupe SINGULAIR comportait 4 490 enfants et le groupe CI comportait 74 561 enfants. Un appariement a été réalisé sur 5 variables (classe d'âge à la date index, sexe, trimestre de survenue de l'exacerbation, typologie des traitements durant les 3 mois précédents l'exacerbation, hospitalisation pour asthme durant les 3 mois pré-exacerbation). La grande majorité des enfants du groupe SINGULAIR (n = 4 460) a été appariée à 3 enfants du groupe CI, 12 enfants à deux enfants du groupe CI et 5 enfants à un seul enfant du groupe CI.

1. Analyse descriptive des 2 groupes (SINGULAIR et CI), avant appariement (cf tableaux en annexe)

Associations de traitements respiratoires relevées lors de la dispensation de SINGULAIR (n = 4490) :

Le jour de la dispensation de SINGULAIR (inclusion), plus d'un enfant sur deux a reçu un CI non combiné (nébulisé ou non) et sept enfants sur dix ont reçu un bêta-2 agoniste de courte durée d'action ; pour plus d'un enfant sur 4, l'association de traitements dispensés ce même jour était : CI non combinés + bêta-2 agoniste de courte durée d'action + SINGULAIR.

Seuls 2,9 % (n=128) des enfants du groupe SINGULAIR ont reçu uniquement SINGULAIR à l'inclusion.

Lors de la dispensation du CI (Groupe CI), près de 9 enfants sur 10 ont reçu un bêta-2 agoniste de courte durée d'action.

En termes de marqueurs d'exacerbation sur les 6 mois :

- ⇒ **Au sein du groupe SINGULAIR** (n = 4490)], 76,5 % des enfants ont eu au moins d'un marqueur d'exacerbation au cours des 6 mois de suivi (hormis l'exacerbation initiale). Seuls 4,2 % des enfants du groupe SINGULAIR ont eu au moins une hospitalisation pour asthme au cours des 6 mois.
- ⇒ **Au sein du groupe CI** (n = 74 561), 81 % ont eu au moins un marqueur d'exacerbation au cours des 6 mois de suivi. Seuls 3,7 % des enfants du groupe CI ont eu au moins une hospitalisation pour asthme au cours de cette période.

2. Analyse comparative des deux groupes appariés, SINGULAIR (n=4477) et CI (n=13386) :

La description des deux groupes selon certaines caractéristiques est présentée en annexe.

L'analyse des exacerbations survenues lors des 6 mois post T_0 ⁹ (dont le détail est présenté en annexe) montre que dans chacun des 2 groupes :

- Plus de 75 % des enfants ont eu au moins une exacerbation au cours du suivi (76,5 % dans le groupe SINGULAIR et 78,6 % dans le groupe CI).
- Le délai moyen d'apparition de la première exacerbation post T_0 a été de 57,7 jours dans le groupe SINGULAIR versus 54,1 jours dans le groupe CI.
- Moins de 15 % des enfants ont eu plus de 3 exacerbations au cours des 6 mois de suivi.

→ La comparaison statistique entre les deux groupes du délai moyen d'apparition de la première exacerbation post T_0 [comparaison des courbes de Kaplan Meier par un modèle de COX] montre une différence statistiquement significative, en analyse uni-variée et multivariée (après ajustement sur certaines variables), en faveur de SINGULAIR. Toutefois, cette différence minime (3 jours) n'est pas cliniquement pertinente.

→ Le nombre total moyen d'exacerbations durant le suivi (6 mois) a été en moyenne de 1,72 exacerbation sur les 6 mois dans chacun des 2 groupes (médiane de une exacerbation dans chacun des groupes). Il ne diffère pas de façon statistiquement significative entre les deux groupes, en analyse non ajustée et en analyse ajustée (HR = 1, IC_{95%} = [0,97 – 1,03], p = 0,8617).

→ Conclusion : la différence d'effet entre les deux stratégies, sur le délai de survenue de la première exacerbation et sur le nombre total d'exacerbations survenues durant la période de suivi, en faveur de SINGULAIR reste très minime et cliniquement non pertinente.

3. Changements de traitement entre les groupes SINGULAIR et CI lors du suivi (cf détails en annexe)

Lors du suivi (6 mois), 10 % des enfants du groupe CI ont eu un « switch » (vers la prescription de SINGULAIR) et près de 50 % (n = 2 197) de ceux du groupe SINGULAIR a eu un changement de traitement (interruption exposition à SINGULAIR). Il est à souligner que parmi les patients n'ayant pas eu de modification de leur traitement (CI ou SINGULAIR), le délai de survenue de la première exacerbation ne différait pas statistiquement entre les deux groupes SINGULAIR (n = 2 275) et CI (n = 6128). Par contre, le nombre moyen d'exacerbations lors du suivi était légèrement statistiquement plus élevé dans le groupe SINGULAIR (1,75 vs 1,57).

L'analyse comparative plus détaillée (notamment d'autres critères) est présentée en annexe.

➤ Discussion – Conclusion

Les résultats de l'analyse descriptive globale permettent de décrire la prise en charge de ces enfants avant l'inclusion et lors du suivi de 6 mois. Notamment, il a été constaté lors du suivi un recours fréquent à un traitement par CI (68,7 % des enfants) alors que le recours à un traitement par SINGULAIR a concerné près de 13 % des enfants.

Les analyses comparatives (groupe SINGULAIR vs groupe CI) après appariement présentées montrent, notamment, un gain (statistiquement significatif) en faveur de la stratégie avec SINGULAIR sur le délai moyen de survenue de la première exacerbation post T_0 [57,7 jours vs 54 jours]. Toutefois, ce gain moyen de trois jours n'est pas cliniquement pertinent.

De plus, le pourcentage de patients ayant eu au moins une nouvelle exacerbation au bout des 6 mois du suivi est assez similaire dans les deux groupes (environ ¾ des patients), et le nombre total d'exacerbations survenant au cours des 6 mois de suivi ne diffère pas significativement entre les deux groupes (1,72 exacerbations en moyenne). **Ainsi, l'impact de SINGULAIR en termes de réduction de la morbidité liée à l'asthme de ces enfants est considéré comme très**

⁹ Par convention, l'exacerbation initiale correspond à l'exacerbation 0 (à T_0). Les exacerbations ultérieures éventuelles survenant au cours des 6 mois étudiés, sont numérotées selon leur ordre d'apparition chronologique (exacerbation 1, 2, 3...). Le délai moyen est calculé entre l'exacerbation 0 (T_0) et l'exacerbation 1, dans la sous population des enfants qui présentent une exacerbation 1.

négligeable et l'intérêt de SINGULAIR dans la prise en charge des enfants de cette classe d'âge est donc discutable voire inexistant. Par ailleurs, les résultats d'analyses en sous-groupes (selon le niveau de couverture en SINGULAIR, les changements de traitement...) présentés sont difficiles à interpréter.

L'interprétation des résultats de cette étude, de par sa méthodologie (étude sur base de données avec nécessité d'utilisation de plusieurs proxys), nécessitait une présentation des résultats de différentes analyses de sensibilité afin de pouvoir s'assurer de la robustesse des résultats présentés, notamment :

- une analyse avec un allongement de 3 mois à 6 mois du délai entre deux délivrances de R03 pour le repérage des enfants asthmatiques,
- une analyse avec un allongement du délai entre l'exacerbation et la modification de traitement (délivrance de SINGULAIR ou du Corticoïde Inhalé) de 7 jours à 15 jours.
- une analyse prenant en compte les 36 723 enfants non inclus en raison de l'absence d'un suivi à 6 mois dans la base (suite à l'exacerbation initiale). Ce nombre d'enfants exclus ne peut être considéré comme négligeable et pour rappel, ce délai initialement fixé à 3 mois avait été par la suite allongé à 6 mois.

En conséquence, en l'absence de ces analyses complémentaires, l'existence de biais ne peut être exclue et des incertitudes persistent sur la validité et donc la pertinence des résultats présentés (ie intérêt apparaissant déjà très limité voire inexistant), on ne peut exclure un impact négatif de l'introduction de SINGULAIR dans l'arsenal thérapeutique chez les enfants de moins de deux ans.

Il convient donc de ne considérer les résultats présentés par le laboratoire qu'à titre indicatif et de les interpréter avec une extrême prudence.

06.4 Résumé & discussion

Le laboratoire a fourni deux nouvelles études cliniques d'efficacité randomisées en double aveugle pour, l'une chez des adultes (18 à 55 ans) ayant comparé le montélukast à la fluticasone et au placebo et fluticasone et l'autre, chez des enfants et adolescents de 6 à 14 ans, ayant comparé le montélukast au placebo en association aux traitements usuels.

Les patients inclus dans ces études (n = 1019 dans l'étude chez l'adulte et n = 1162 dans l'étude chez l'enfant) avaient un asthme persistant léger à modéré et les adultes étaient des fumeurs actifs.

Chez l'adulte, le pourcentage moyen de jours sans symptôme (critère de jugement principal) après 6 mois de traitement a été de 45,0 % (IC_{95%} = [40,6 ; 49,3]) dans le groupe montélukast, 49,2 % (IC_{95%} = [44,9 ; 53,5]) dans le groupe fluticasone et 39,1 % (IC_{95%} = [34,7 ; 43,5]) dans le groupe placebo. Le montélukast et la fluticasone ont été supérieur au placebo (p = 0,40 et p < 0,001 respectivement) mais aucune différence significative n'a été observée entre montéluskast et placebo.

Chez l'enfant et l'adolescent, après 8 semaines de traitement, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le montélukast et le placebo, en association aux traitements usuels, sur le pourcentage de jours avec dégradation de l'asthme (critère de jugement principal : 24,3 % avec le montélukast versus 27,2 % avec le placebo (NS).

Une méta-analyse Cochrane a comparé l'association corticoïde inhalé + bêta-2 agoniste de longue durée d'action à l'association corticoïde inhalé + anti-leucotriène chez des adultes et des enfants et adolescents de 6 à 14 ans atteints d'asthme persistant mal contrôlé par un corticoïde inhalé. Parmi les 8 études randomisées en double aveugles incluses, 6 ont concerné le montélukast (n = 5 476). Les résultats ont montré la supériorité de l'association corticoïdes inhalés + bêta-2 agoniste à longue durée d'action par rapport à l'association corticoïdes inhalés + montélukast en termes de réduction du risque d'exacerbation de l'asthme nécessitant le recours à un traitement par corticoïdes systémiques (RR = 0,83 ; IC_{95%} = [0,72 ; 0,97]).

Une méta-analyse Cochrane a comparé l'association corticoïde inhalé + montélukast à un corticoïde inhalé seul (à dose identique, augmentée ou diminuée) chez des enfants et adolescents de 1 à 18 ans. Le critère de jugement principal était le risque de survenue d'une première exacerbation nécessitant un corticoïde oral.

Une seule étude a évalué chez 268 enfants de 6 à 14 ans le risque d'exacerbation de l'asthme nécessitant un corticoïde oral à plus de 12 semaines. Aucune différence significative n'a été mise en évidence dans les deux groupes de traitement ($RR = 0,80$; $IC_{95\%} = [0,34 ; 1,91]$).

Une seule étude a évalué, chez 182 enfants et adolescents, le risque d'exacerbation de l'asthme nécessitant un corticoïde oral à plus de 16 semaines.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes de traitement sur ce critère ($RR = 0,82$, $IC_{95\%} = [0,54 ; 1,25]$).

Une étude observationnelle a été réalisée chez l'enfant de moins de 2 ans à partir des données de prescription de la base du SNII-RAM et ayant pour objectif principal de déterminer si l'introduction de SINGULAIR dans l'arsenal thérapeutique apportait un meilleur contrôle de l'asthme persistant léger à modéré mal contrôlé en pratique réelle de prescription par rapport aux recommandations existantes. Les résultats ont montré la supériorité d'une stratégie comportant le montélukast par rapport à la stratégie usuelle sur le délai moyen de survenue de la première exacerbation post date index (survenue de l'exacerbation initiale) avec un délai de 57,7 jours vs 54 jours. Toutefois, ce gain moyen de trois jours n'est pas cliniquement pertinent. Mais aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes sur le nombre d'exacerbations survenues au cours des 6 mois de suivi. De plus, il convient de noter que 50 % des patients du groupe SINGULAIR avaient une co-prescription de corticoïde inhalé ou nébulisé lors de la dispensation de SINGULAIR. En l'absence des analyses de sensibilité demandées, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Les nouvelles données de tolérance n'ont pas fait apparaître de nouveaux signaux de tolérance et la revue des essais cliniques demandée par la FDA a montré que la fréquence des événements indésirables liés au comportement était faible et similaire entre montélukast et placebo.

Au total, en monothérapie, les nouvelles données ont confirmé la supériorité du montélukast en monothérapie par rapport au placebo chez l'adulte et n'ont pas mis en évidence de différence significative versus fluticasone chez l'adulte. Il convient de noter que les patients inclus avaient un asthme persistant léger à modéré alors que l'AMM recommande l'utilisation du montélukast en monothérapie uniquement dans l'asthme persistant léger.

L'intérêt de l'addition du montélukast à la corticothérapie inhalée n'a pas été confirmé par rapport à l'utilisation d'un corticoïde seul chez l'enfant et l'adolescent (6 à 14 ans) et cette stratégie a été inférieure à l'addition d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action à un corticoïde inhalé chez l'adulte et les enfants et adolescents de 6 à 14 ans.

Chez le jeune enfant de 6 mois à 24 mois, l'étude observationnelle, réalisée à partir des données du SNII-RAM, ne permettent pas de conclure clairement à l'intérêt du montélukast comme alternative aux corticoïdes inhalés ou comme traitement additif aux corticoïdes inhalés par rapport à l'augmentation de la dose de corticoïde inhalé.

06.5 Programme d'études

Sans objet.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

07.1 Chez l'enfant à partir de 5 ans, l'adolescent et l'adulte

Le suivi du patient étant centré sur le contrôle de l'asthme, la stratégie thérapeutique est adaptée au niveau du 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 agonistes inhalés de courte durée d'action que lorsqu'une gêne respiratoire apparaît.

Le traitement de l'asthme persistant est fonction du stade de sévérité.

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

Le traitement de fond de l'asthme persistant léger est une corticothérapie inhalée à faible dose.

Le montélukast peut être une alternative aux corticoïdes inhalés à faible dose 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 corticoïdes inhalés est démontrée.

Dans l'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 d'action brève est pluriquotidienne ou lorsqu'il existe des symptômes nocturnes, il est recommandé d'associer un bronchodilatateur de longue durée d'action (bêta-2 agoniste de longue durée d'action inhalé ou bêta-2 agoniste oral à libération prolongée). Les recommandations ANAES-AFSSAPS¹⁰ (2004) prévoient la possibilité de recourir d'emblée à l'association d'une corticothérapie inhalée et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action inhalé en cas de symptômes sévères ou de fonction respiratoire altérée.

Le montélukast peut être utilisé comme traitement additif à la corticothérapie inhalée en tant qu'alternative aux bêta-2 agonistes de longue durée d'action, toutefois, les études cliniques ont montré la supériorité des bêta-2 agonistes de longue durée d'action par rapport au montélukast.

La théophylline à libération prolongée est une alternative aux bêta-2 agoniste 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.

Dans le traitement préventif de l'asthme induit par l'effort, le montélukast 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.

07.2 Chez l'enfant de moins de 5 ans

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.

¹⁰ Recommandation pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents. ANAES-Afssaps (septembre 2004).

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche_de_synth_350se_asthme.pdf

Les bêta-2 agonistes de longue durée d'action ne sont pas recommandés dans cette tranche d'âge.

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 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.

Chez l'enfant de 6 mois à 24 mois, le montélukast peut avoir un intérêt en alternative aux corticoïdes inhalés à faible dose ou en traitement additif à un corticoïde inhalé mais son intérêt n'est pas clairement démontré.

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

08.1 Service Médical Rendu

8.1.1 Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans : SINGULAIR 10 mg, comprimé pelliculé

- ▮ 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 10 mg entre dans le cadre du traitement de fond de l'asthme.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans, SINGULAIR 10 mg est :
 - un traitement de fond de l'asthme persistant léger à modéré, utilisé en traitement additif à la corticothérapie inhalée chez les patients dont l'asthme est insuffisamment contrôlé par la corticothérapie inhalée malgré le recours aux bêta-2 agonistes de courte durée d'action - dans les études, le montélukast a été inférieur aux bêta-2 agonistes de longue durée d'action ;
 - un traitement préventif de l'asthme d'effort 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.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SINGULAIR 10 mg reste important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications :

- 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.
- Traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

et aux posologies de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

8.1.2 Chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 14 ans : SINGULAIR 5 mg, comprimé à croquer

- ▮ 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 de l'asthme.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 14 ans, SINGULAIR 5 mg est :

- un traitement de fond de l'asthme persistant léger à modéré, utilisé en traitement additif à la corticothérapie inhalée chez les patients dont l'asthme est insuffisamment contrôlé par la corticothérapie inhalée malgré le recours aux bêta-2 agonistes de courte durée d'action - dans les études, le montélukast a été inférieur aux bêta-2 agonistes de longue durée d'action ;
- un traitement alternatif 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 corticoïdes inhalés est démontrée.
- un traitement préventif de l'asthme d'effort 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.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SINGULAIR 5 mg reste important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications :

- **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.**
- **Traitement alternatif 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.**
- **Traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.**

et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

8.1.3 Chez l'enfant de 6 mois à 5 ans : SINGULAIR 4 mg, comprimé à croquer et granulé

► 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 4 mg, comprimé à croquer et granulé entre dans le cadre du traitement de fond de l'asthme.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important chez l'enfant de 2 à 5 ans. L'efficacité du montélukast chez l'enfant de 6 à 24 mois étant mal démontrée, son rapport efficacité/effets indésirables est faible dans cette tranche d'âge.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Chez l'enfant de 2 à 5 ans, SINGULAIR 4 mg, comprimé à croquer et granulé, est :

- un traitement de fond de l'asthme persistant léger à modéré, utilisé en traitement additif à la corticothérapie inhalée chez les patients dont l'asthme est insuffisamment contrôlé par la corticothérapie inhalée malgré le recours aux bêta-2 mimétiques - dans les études, le montélukast a été inférieur aux bêta-2 agonistes de longue durée d'action ;

- un traitement alternatif 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 ;
- un traitement préventif de l'asthme d'effort 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.

Chez l'enfant de 6 à 24 mois, SINGULAIR 4 mg, granulé, est un traitement de fond de l'asthme persistant léger à modéré, utilisé en traitement additif à la corticothérapie inhalée chez les patients dont l'asthme est insuffisamment contrôlé par la corticothérapie inhalée malgré le recours aux bêta-2 de courte durée d'action en alternative au doublement de la dose de corticoïde inhalé.

► Intérêt de santé publique chez l'enfant de 6 à 24 mois

Compte tenu de sa prévalence élevée estimée en France à près de 9 % chez l'enfant, des conséquences associées en termes de morbi-mortalité et des recours aux soins qu'elle engendre (hospitalisations, urgences), le poids sur la santé publique représenté par l'asthme est important. Celui de la sous-population des enfants de moins de deux ans susceptibles de recevoir SINGULAIR 4 mg, granulé, 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)

Au vu des nouvelles données disponibles, et notamment des résultats de l'étude post-inscription [étude EOS 6-24] réalisée à partir de la base de données de l'assurance maladie du SNII-RAM pour cette classe d'âge, il est considéré qu'il n'y a pas eu d'impact sur la morbidité lié à l'asthme de l'introduction de SINGULAIR 4 mg, granulé, dans l'arsenal thérapeutique pour ces enfants (malgré sa bonne tolérance et sa relative bonne observance). De plus, en l'absence des analyses complémentaires demandées par la commission qui auraient permis de s'assurer de la validité/robustesse des résultats présentés, on ne peut exclure que cet impact soit négatif.

En conséquence, la spécialité SINGULAIR 4 mg, granulé, n'est pas susceptible d'avoir un impact en termes de santé publique dans cette indication chez l'enfant de moins de 2 ans.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que :

- le service médical rendu par SINGULAIR 4 mg, comprimé à croquer et granulé, est important chez l'enfant de 2 à 5 ans
- le service médical rendu par SINGULAIR 4 mg, granulé est faible chez l'enfant de 6 à 24 mois,

dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de SINGULAIR 4 mg, comprimé à croquer et granulé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux chez les enfants de 2 à 5 ans dans les indications:

- **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.**
- **Traitement alternatif 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.**

- Traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de SINGULAIR 4 mg, granulé, sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés aux collectivités chez les enfants de 6 à 24 mois dans l'indication :

- 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.

et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

09 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

Etude observationnelle prospective quantifiant l'apport de SINGULAIR 4 mg chez le nourrisson de 6 à 24 mois (EOS 6-24), réalisée sur la base de données du SNIIR-AM

I - Rappel du contexte de la demande d'étude

La demande d'étude émane du CEPS uniquement (Avenant du 14/01/2010). La Commission de la transparence avait attribué (avis du 4/11/2009) un SMR insuffisant chez l'enfant de moins de deux ans et un SMR important (et une ASMR V) chez l'enfant de 2 à 5 ans. Elle regrettait l'absence de démonstration de l'efficacité de SINGULAIR dans la tranche d'âge de 6 mois à deux ans. La Commission n'avait donc pas fait de demande d'étude post-inscription. Le remboursement ayant été accepté pour les enfants de 2 à 5 ans mais aussi pour les enfants de 6 mois à 2 ans, le CEPS a souhaité la mise en place d'une étude sur cette classe d'âge. Pour rappel, SINGULAIR a été mis à disposition le 8 mars 2010.

Le libellé de la demande du CEPS était le suivant:

« Le laboratoire s'engage à mettre en place une étude épidémiologique concernant les enfants de moins de 2 ans ayant pour objectif principal de déterminer si l'introduction de SINGULAIR dans l'arsenal thérapeutique apporte un meilleur contrôle de l'asthme persistant léger à modéré mal contrôlé en pratique réelle de prescription par rapport aux recommandations existantes. La taille de l'étude, les critères de jugement pour la mesure de l'impact, la durée du suivi seront déterminés par un comité scientifique indépendant dont la composition aura été portée à la connaissance du Ministère de la Santé. »

II - Méthodologie

Le laboratoire a réalisé une étude épidémiologique observationnelle de type « suivi de cohorte », sur la base de données administrative du SNIIRAM¹¹, chez des patients présumés asthmatiques mal contrôlés et âgés de moins de deux ans. A la demande du groupe ISPEP, cette étude a été précédée d'une étude de faisabilité réalisée sur l'EGB [Echantillon Généraliste des Bénéficiaires].

Les objectifs principaux étaient les suivants :

- **une analyse descriptive des modalités observées de prise en charge des patients asthmatiques âgés de 6 à 24 mois** [repérés par 2 dispensations de traitements respiratoires (classe R03 de l'ATC), pouvant être différentes, sur une période de 3 mois], **non contrôlés** [repérés par un recours à un corticoïde oral, une augmentation du dosage en CI (corticoïde inhalé), un passage à un corticoïde nébulisé, un recours à un bêta2 agoniste à courte durée d'action (BACDA) en renforcement d'un traitement existant ou une hospitalisation pour asthme¹²]. Cette analyse permettra aussi d'identifier plusieurs profils d'enfants en termes de modalités de traitement.
- **une analyse comparative du contrôle de l'asthme**, suite à l'exacerbation initiale, **entre 2 sous-groupes d'enfants âgés de 6 à 24 mois identifiés** : groupe ayant reçu SINGULAIR (4 mg) suite à une exacerbation (éventuellement associé à d'autres traitements R03 y compris CI) versus groupe ayant reçu un CI suite à une exacerbation (éventuellement associé à d'autres R03 à l'exception de SINGULAIR 3 mois avant et 7 jours après l'exacerbation d'inclusion).

Les critères d'inclusion étaient les suivants:

¹¹ SNIIRAM : « Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie » mis en œuvre par la CNAMTS depuis 2003 ; elle couvre 88% des français

¹² Les passages aux urgences sont selon l'IDS non exhaustives (20% seulement) et leur qualité est à améliorer.

- Enfants supposés asthmatiques : ayant eu au moins 2 dispensations consécutives de traitements respiratoires (code R03 de l'ATC), entre le 8 mars 2010 et le 31 décembre 2011. Ces 2 dispensations de R03 devaient être espacées d'au moins 8 jours et d'au plus 3 mois. Les enfants devaient être âgés de 6 à 24 mois lors de la première dispensation de traitement respiratoire (R03) de sélection.

ET

- Présentant dans les 6 mois suivant la première dispensation (R03) d'inclusion une exacerbation initiale (ie un non contrôle de l'asthme) repérée par un des critères suivants : recours à un corticoïde oral, augmentation du dosage en CI, passage à un corticoïde nébulisé, recours à un (bêta-2 agoniste de courte durée d'action (BACDA) en renforcement d'un traitement existant ou une hospitalisation pour asthme²). La date de cette exacerbation initiale a été considérée comme la date index (T_0).

ET

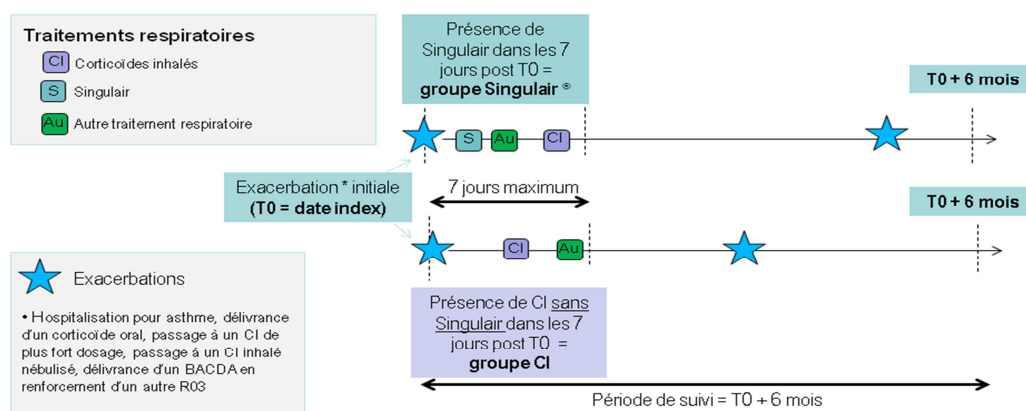
- Pour lesquels au moins 6 mois de données de suivi étaient disponibles dans la base, à partir de l'exacerbation initiale (T_0).

Puis pour la constitution des deux groupes SINGULAIR et CI [pour l'analyse descriptive de l'ensemble de ces deux populations (avant appariement) et pour l'analyse comparative après appariement (i.e. modélisation) des deux groupes appariés] les critères considérés étaient les suivants (voir Fig 1) :

- **Groupe SINGULAIR** : Enfants ayant reçu une première dispensation de SINGULAIR 4 mg dans un délai maximum de 7 jours (inclus) après la date index.
- **Groupe CI** : Enfants mis sous CI dans un délai maximum de 7 jours après la date index, n'ayant pas reçu de SINGULAIR au cours de cette période ni 3 mois avant la date index. Seuls les CI non combinés ont été pris en compte (les associations fixes ne l'ont pas été).

A partir de ces deux populations, un appariement (1 à 3 patients CI par patient SINGULAIR) a été réalisé, pour constituer les deux groupes de l'analyse comparative, sur 5 critères : âge à la date index (+/- 3 mois), sexe, trimestre de la date index, typologie des traitements durant les 3 mois de la période pré-inclusion, hospitalisation pour asthme durant les 3 mois de la période pré-inclusion.

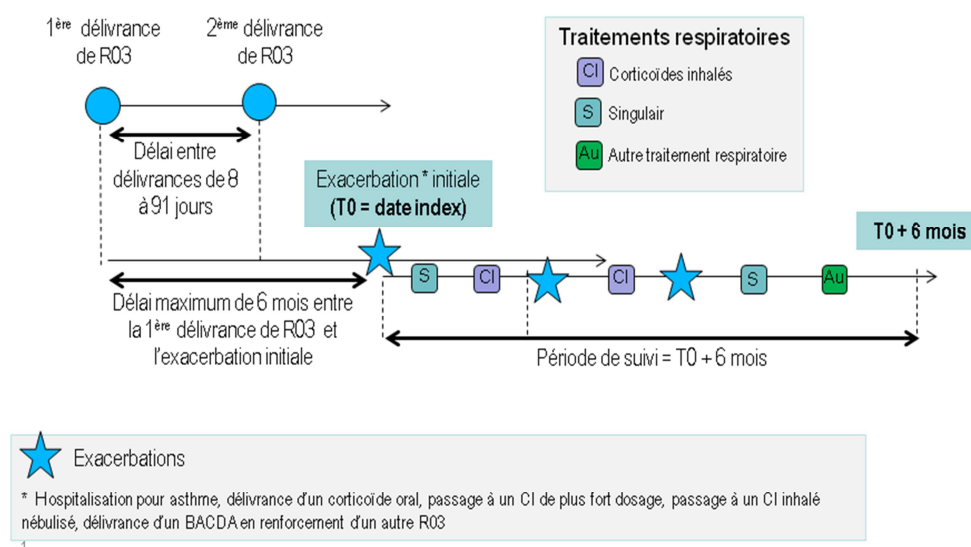
Figure 1 : Constitution des deux groupes SINGULAIR et CI)



Le schéma de l'étude :

Le délai maximal entre la 1^{ère} dispensation et l'exacerbation initiale est de 6 mois. Le début du suivi démarre à compter de cette exacerbation initiale (date index) et la durée du suivi est de 6 mois (voir Fig 2).

Figure 2 : Schéma de l'étude



Le critère de jugement « contrôle de l'asthme » : Le critère de jugement, retenu pour évaluer le contrôle de l'asthme (de la même manière que pour le critère d'inclusion), est un critère composite comprenant des critères reconnus d'exacerbation de l'asthme (Busse et al. 2012, Fuhlbrigge et al. 2012), élargis à des marqueurs de perte de contrôle de la maladie, soit au moins la présence d'un des critères suivants :

- Critères d'exacerbation de l'asthme :

- Dispensation de corticoïdes oraux,
- Hospitalisation pour asthme².

- Critères de perte de contrôle de la maladie :

- Dispensation de BACDA en renforcement d'un autre traitement respiratoire,
- Augmentation du dosage des flacons de CI non nébulisé,
- Passage d'un CI non nébulisé à un C nébulisé.

III - Principaux Résultats

1. Population globale

Un total de 171 392 enfants âgés de 6 à 24 mois lors de la première dispensation de traitement respiratoire (R03) avec 2 dispensations de R03 consécutives répondant aux critères retenus ont été identifiés (comme probablement asthmatiques).

Parmi eux, 152 212 (88,8 %) ont présenté une exacerbation initiale d'asthme dans les 6 mois consécutifs à la première dispensation de R03 (selon les critères retenus). Mais, seuls 115 489 enfants (67,4 % des 171 392) ont au moins 6 mois de suivi dans la base, à compter de la date de la première exacerbation (date index = T_0).

La population globale finale de l'analyse descriptive comptait donc 115 489 enfants.

Il convient de souligner le nombre d'enfants non retenus dans l'analyse et la justification de ces exclusions par le laboratoire :

- 19 180 enfants ne présentaient pas de marqueur d'exacerbation (initiale) dans l'intervalle défini.
- 36 723 enfants ne disposaient pas de 6 mois de suivi dans la base après la première exacerbation (suivi < 6 mois) dont :

- 31 692 enfants (86,3 %) inclus après le 30 juin 2011 dans l'étude et n'ayant donc pas, « par définition » les 6 mois de suivi (au 31/12/2011) ;
- 32 enfants (<0,01 %) décédés durant les 6 mois de suivi ;
- 4 999 enfants (13,6 %) sans aucune consommation de soins remboursée lors des 6 mois suivant l'exacerbation initiale. Il n'était donc pas possible de s'assurer qu'ils avaient un suivi continu dans la base sur cette période (ni de décrire leur consommation de soins).

Le laboratoire insiste sur le fait que 32 % de ces « 32 000 enfants » étaient âgés de moins de 6 mois et 68 % avaient des caractéristiques comparables aux enfants inclus (âge, sexe, ALD, CMU)

1.1. Les caractéristiques des enfants à la date index (n = 115 489) étaient les suivantes :

- Une majorité des enfants était des garçons (62,9 %), soit deux fois plus que de filles.
- L'âge moyen était de 13,9 mois (écart-type = 5,4) et la classe d'âge la plus fréquente était celle des enfants de 6 à 12 mois (près de 47 %, soit près de 54 000 enfants).
A noter : à la date index, 1 728 enfants étaient âgés de 25 à 30 mois. Ils avaient entre 6 et 24 mois lors de la dispensation de leur 1^{er} R03.
- Seuls 2,3 % des enfants bénéficiaient d'une ALD (quelle qu'elle soit, notamment n°14 : Insuffisance respiratoire chronique grave).
- 17 % des enfants bénéficiaient de la CMU.
- Plus de 60 % des enfants étaient sous traitements réguliers (≥ 4 dispensations de R03 dans les 6 mois post date index incluse).
- Une prédominance des exacerbations en automne et en hiver a été retrouvée, respectivement 28,5 % et 22,8 % des enfants.
- La répartition des enfants (à la date index) selon le marqueur d'exacerbation initiale retenu est présentée dans le tableau ci-dessous : Les critères les plus fréquemment retrouvés étaient la prescription de **corticoïdes oraux** (57,8 %) et de **BACDA** (59,8 %) en renforcement thérapeutique ; les autres critères étant rarement retrouvés, notamment l'hospitalisation dans 1% des cas environ.

Tableau 1 : Fréquence des enfants par marqueurs d'exacerbation initiale (n = 115 489) à la date index

	Marqueurs	Effectif	Pourcentage
A	Critères de perte du contrôle de l'asthme (renforcements thérapeutiques)		
	BACDA en renforcement	69 049	59,8 %
	Augmentation du dosage en CI (non nébulisé)	1 042	0,9 %
	Passage à un C nébulisé	1 124	1,0 %
	Au moins un des renforcements thérapeutiques*	70 342	60,9 %
B	Critères d'exacerbation (au sens strict du terme)		
	Corticoïdes oraux	66 697	57,8 %
	Hospitalisation pour asthme	1 094	0,9 %
	Corticoïdes oraux ou hospitalisation pour asthme*	67 556	58,5 %
C	Au moins 1 des critères A ou B	115 489	100,0 %

*rappel: un enfant peut avoir plusieurs marqueurs d'exacerbation le jour de sa date index.

- la répartition des enfants en fonction de la typologie des traitements dispensés dans les 3 mois avant la date index (date index exclue) définie en 3 catégories (tableau 2) montre que près de 40 % des enfants n'ont ni traitement de fond, ni traitement symptomatique au cours de ces 3 mois ce qui suggère de faibles niveaux de dispensations en pré-exacerbation.

Tableau 2 : Typologie des traitements dispensés dans les 3 mois avant la date index (date index exclue)

Typologies	Effectif	Pourcentage
Aucun traitement spécifique de l'asthme, ni de Corticoïdes oraux	44 522	38,6 %
Traitements symptomatiques (BACDA +/-Corticoïdes oraux) sans traitement de fond	37 576	32,5 %
Traitements de fond (CI ou C nébulisé ou SINGULAIR) avec d'autres traitements éventuels	33 391	28,9 %
Total	115 489	100 %

- les enfants traités par SINGULAIR (qui est un traitement de fond) ont été classés même en l'absence de CI (schéma hors recommandations) dans la typologie «Traitements de fond (CI, ou C nébulisé, ou SINGULAIR) éventuellement associés à d'autres traitements ».
- 6 enfants ayant reçu des xanthines, 98 des cromones (0,8 %) et 1 des bêta-2 agonistes oraux ont été classés en 3^{ème} typologie.
- la répartition des enfants selon les typologies de traitements [avant la date index (exclue)] et selon les classes d'âge est homogène à l'exception de la classe plus âgée (25-30 mois, soit 2 % des enfants) pour laquelle 60 % des enfants avaient une typologie « traitement de fond », ce qui est logique.

1.2. La répartition des enfants selon la typologie des traitements dispensés dans les 6 mois suivant la date index (date index exclue) et selon l'existence ou non d'une hospitalisation sur cette période

Dans les 6 mois suivant la date index, la typologie de loin majoritaire (près de 80 % des enfants) est « Traitements de fond (CI ou de C nébulisé ou SINGULAIR) avec d'autres traitements éventuels ».

Seuls 3,7 % des enfants ont été hospitalisés (au moins une fois) pour asthme ; 4,5 % pour la typologie « Traitement de fond » et seulement 1 % et 0,1 % pour les deux autres typologies. Le laboratoire précise que l'exacerbation est fréquemment retrouvée comme le facteur inaugural de la maladie (voir Tableau 3)

Tableau 3 : Typologie des traitements dispensés dans les 6 mois suivant la date index (date index exclue) et selon l'existence d'une hospitalisation sur cette période

Typologies	Effectif	Pourcentage	Hospitalisations	
			Effectif	Pourcentage*
Aucun traitement spécifique de l'asthme, ni de Corticoïdes Oraux	7 541	6,5 %	11	0,1 %
Traitements symptomatiques (BACDA +/-Corticoïdes Oraux) sans traitement de fond	16 980	14,7 %	177	1 %
Traitements de fond (CI ou de C nébulisé ou SINGULAIR) avec d'autres traitements éventuels**	90 968	78,8 %	4 137	4,5 %
Total	115 489	100 %	4 325	3,7 %

* Pourcentage sur l'ensemble des enfants de la typologie étudiée

**RQ : 23 enfants ayant des xanthines (0,02 % de la population) et les 178 enfants des cromones (0,15 %) ont été classés dans la troisième typologie (« Traitements de fond... »)

1.3. La consommation de soins (non médicamenteuse et médicamenteuse) remboursée dans les 6 mois suivant la date index (exclue) (voir tableaux 4 et 5)

L'analyse des soins relevés sur les 6 mois montre que près de 35 % des enfants étaient suivis par un praticien hospitalier en association ou non avec un médecin de ville. Le suivi exclusif par un médecin généraliste était également important (30,8 % des cas) de même que le suivi mixte en ville par un médecin généraliste et un pédiatre (25,4 % des enfants). Le suivi exclusif chez un pédiatre de ville était plus marginal (8,1%) et près de 2 % des enfants n'ont pas eu de suivi chez ces médecins [enfants suivis par un autre spécialiste (un pneumologue par exemple) ou sans visite au cours de la période]. Sur cette période de 6 mois suivant la date index, 83,1 % des enfants inclus dans l'étude (95 956 enfants) ont eu au moins 4 visites (ou consultations). Pour rappel, le motif de consultation n'était pas recueilli dans la base.

Un enfant sur 5 a eu au moins un acte de biologie au cours des 6 mois suivant la date index. Plus d'un enfant sur 2 a eu au moins un acte de kinésithérapie. Seuls 6 % des enfants ont eu un acte infirmier et seulement 62 enfants (0,1 %) un acte de radiologie.

En termes de traitement de fond :

- plus de 2/3 des enfants ont eu un CI non nébulisé (chaque enfant consommant en moyenne 1,8 boîte)
- plus de 11 % des enfants ont eu un C nébulisé (chaque enfant consommant en moyenne 3,1 boîtes)
- près de 13 % des enfants ont reçu du SINGULAIR 4 mg (chaque enfant consommant en moyenne 2,2 boîtes).

Tableau 4 : Consommation de soins non médicamenteuse dans les 6 mois suivant la date index (exclue)

	Nombre d'enfants consommant		Nombre de prestations par enfant consommant	
	Effectif	Pourcentage	Moyenne	Ecart-type
Soins de ville				
Consultations et visites				
Médecin généraliste exclusivement	35 551	30,8 %	5,9	3,4
Pédiatre exclusivement	9 332	8,1 %	4,6	2,7
Suivi mixte : généraliste et pédiatre	29 323	25,4%	7,5	3,7
Actes de Biologie	23 390	20,3 %	2,7	3
Actes infirmiers	6 998	6,1 %	5,2	40,2
Actes de kinésithérapie	58 203	50,4 %	10,4	13,1
Actes de radiologie	62	0,1 %	1,3	0,6
Prise en charge par tous praticiens hospitaliers	40 056	34,7%	2,0	1,7
Hospitalisations pour asthme				
Hospitalisations publiques MCO	4 305	3,7 %	1,2	0,5
Hospitalisations privées MCO (hors honoraires médicaux)	23	0,02 %	1	0,2

Note :- la colonne « effectif » correspond au nombre d'enfants qui ont eu au moins une prestation par type de soin étudié. Le nombre moyen de prestations (ou de boîtes) par enfant est calculé à partir de la consommation de soins des enfants qui ont eu au moins une prestation par type de soin étudié

- au cours de la période étudiée, 3 enfants ont eu à la fois une hospitalisation pour asthme dans le privé et dans le public : ceci explique la différence d'effectif avec le paragraphe précédent (totalité de la population).

Tableau 5 : Consommation de soins médicamenteuse dans les 6 mois suivant la date index

	Nombre d'enfants consommant (%)	Nombre total de boîtes dispensées	Nombre moyen de boîtes dispensées par enfant consommant et écart-type	Nombre médian de boîtes dispensées par enfant consommant	Quartiles Q1-Q3
Traitements de fond					
CI non nébulisés	79 381 (68,7 %)	145 065	1,8 (± 1,1)	1	1-2
C nébulisés	12 917 (11,2 %)	40 440	3,1 (± 3,4)	2	1-3
BALDA	169 (0,1 %)	286	1,7 (± 1,3)	1	1-2
Associations fixes CI + BALDA	5 319 (4,6 %)	9 936	1,9 (± 1,2)	1	1-2
Xanthines	23 (0,02 %)	51	2,2 (± 3)	1	1-1
SINGULAIR 4 mg	14 754 (12,8 %)	31 958	2,2 (± 1,5)	2	1-3
Traitements de crise					
BACDA	82 242 (71,2 %)	157 055	1,9 (± 1,6)	1	1-2
CO	71 250 (61,7 %)	126 690	1,8 (± 1,1)	1	1-2
Antibiotiques	92 658 (80,2 %)	408 656	4,4 (± 3,7)	3	2-6

A noter : 4,6 % ont eu une association fixe CI+ bêta-2 agoniste à longue durée d'action (BALDA)
 En termes de traitement de la crise : 71 % des enfants ont eu un BACDA et 62 % un Corticoïde oral.

Plus de 80 % des enfants ont reçu des antibiotiques (spécifiques ou non de l'asthme), avec un nombre moyen de boîtes dispensées par enfant consommant de 4,4 au cours de cette période.

1.4. Devenir clinique des enfants à 6 mois

L'analyse de la fréquence des marqueurs d'exacerbation/perde de contrôle de l'asthme a montré que (voir Tableau 6) :

⇒ **près de 80 % des enfants ont eu une « exacerbation/perde de contrôle de l'asthme** (au sens large du terme) », c'est-à-dire au moins un des deux critères : le critère de perte du contrôle de l'asthme (ie renforcement thérapeutique) relevé chez 57,1 % des enfants **ou** le critère d'exacerbation (au sens strict du terme : prescription d'un corticoïde oral ou 1 hospitalisation) relevé pour 62,2 % des enfants.

Ainsi, les principaux critères d'exacerbation retrouvés ont été la prescription de corticoïdes oraux (61,5 % des enfants) [les hospitalisations ne concernent que 3,7% des enfants] et la prescription de BACDA (54,2 % des enfants).

⇒ **Le nombre moyen d'exacerbations par enfant au cours des 6 mois suivant la date index est de 1,7 (écart-type=1,5). Un tiers des enfants a eu une seule exacerbation [23 % deux, 13 % trois et 11,8 % quatre exacerbations ou plus].**

Ainsi, environ 20 % des enfants auraient un asthme bien contrôlé (aucune exacerbation lors des 6 mois).

Le délai moyen calculé entre deux exacerbations, chez les 91 184 enfants ayant plus d'un épisode au cours du suivi, est de 42,1 jours (écart-type=34,4). Ce délai peut être considéré comme conforme aux recommandations qui préconisent de reconsidérer le traitement en cas d'exacerbation survenant dans un délai de 6 semaines.

Tableau 6 : Fréquence des enfants avec au moins un épisode au cours des 6 mois (suivant la date index exclue), selon les marqueurs d'exacerbation et de perte de contrôle (n=115 489) [toutes les exacerbations et pertes de contrôle hors exacerbation initiale]

	Marqueurs	Effectif (enfants consommant)	Pourcentage
A	Critères de perte du contrôle de l'asthme (renforcements thérapeutiques)		
	BACDA en renforcement	62 648	54,2 %
	Augmentation du dosage en CI (non nébulisé)	7 868	6,8 %
	Passage à un C nébulisé	7 089	6,1 %
	Au moins un des renforcements thérapeutiques*	65 929	57,1 %
B	Critères d'exacerbation (au sens strict du terme)		
	Corticoïdes Oraux	71 047	61,5 %
	Hospitalisation pour asthme	4 325	3,7 %
	Corticoïdes Oraux ou hospitalisation pour asthme*	71 807	62,2 %
C	Au moins 1 des critères A ou B	91 984	79,6 %

* RQ : un enfant peut présenter plusieurs types de marqueurs d'exacerbation ou de perte de contrôle.

2. Population des groupes SINGULAIR et CI avant appariement puis après appariement

Parmi les 115 489 enfants inclus (qui avaient un suivi de plus de 6 mois), le groupe SINGULAIR comportait 4 490 enfants et le groupe CI comportait 74 561 enfants. Il convient de souligner que 36 438 enfants n'ont pu être classés dans un de ces deux groupes (car ils ne respectaient pas les critères d'inclusion établis pour chacun de ces deux groupes).

Un appariement a été réalisé sur 5 variables [classe d'âge à la date index, sexe, trimestre de survenue de l'exacerbation (date index), typologie des traitements durant les 3 mois précédents l'exacerbation, hospitalisation pour asthme durant les 3 mois pré-exacerbation]. La grande majorité des enfants du groupe SINGULAIR (n =4 460) a été appariés à 3 enfants du groupe CI, 12 enfants à deux enfants du groupe CI et 5 enfants à un seul enfant du groupe CI.

Tableau 7 : Effectifs avec répartition entre les 2 groupes avant appariement et après appariement

Enfants âgés de 6 à 24 mois	Effectif	Pourcentage
Avec 2 dispensations* de traitements respiratoires (R03) entre le 8 mars 2010 et le 31 décembre 2011	171 392	100 %
• et ayant une exacerbation (T ₀)	152 212	88,8 %
• avec un suivi de moins de 6 mois à partir de T ₀	36 723	21,4 %
• avec un suivi de plus de 6 mois à partir de T ₀ , dont :	115 489	67,4 %
Avant appariement :		
Groupe SINGULAIR	4 490	3,9 %
Groupe CI	74 561	64,6 %
Après appariement (1 pour 3) :		
Groupe SINGULAIR	4 477	
Groupe CI	13 386	

* Espacées d'au moins 8 jours et d'au plus 3 mois

Pour rappel, la fréquence avant appariement des critères d'appariement dans les 2 groupes est présentée dans le tableau 8 ci-dessous. Il est constaté qu'avant appariement, 3,5 % des enfants du groupe SINGULAIR étaient en ALD toutes causes confondues (2,4 % dans le groupe CI) et 15,7% des enfants du groupe SINGULAIR bénéficiaient de la CMU (16,9 % dans le groupe CI). Après appariement, ces légères différences ont persisté.

Tableau 8 : Fréquence des critères d'appariement dans les deux groupes (avant appariement)

Critères d'appariement	Groupe SINGULAIR (n=4 479)		Groupe CI (n= 74 561)	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
Sexe masculin	2 925	65,3 %	46 781	62,7 %
Classe d'âge :				
6-12 mois	1 634	36,5 %	35 981	48,3 %
13-18 mois	1 389	31 %	21 243	28,5 %
19-24 mois	1 333	29,8 %	16 511	22,1 %
25-30 mois	123	2,7 %	826	1,1 %
Trimestre de la date index (exacerbation) :				
Mars 2010	418	9,3 %	8 152	10,9 %
Trimestre 2 2010	1 206	26,9 %	14 902	20 %
Trimestre 3 2010	530	11,8 %	7 821	10,5 %
Trimestre 4 2010	1 112	24,8 %	20 970	28,1 %
Trimestre 1 2011	755	16,9 %	16 739	22,5 %
Trimestre 2 2011	458	10,2 %	5 977	8 %
Typologie des traitements durant les 3 mois de la période pré inclusion :				
Aucun traitement spécifique de l'asthme, ni de corticoïdes oraux	1 282	28,6 %	30 380	40,7 %
Traitements symptomatiques (BACDA +/-Corticoïdes oraux) sans traitement de fond	1 186	26,5 %	24 328	32,6 %
Traitements de fond (CI ou de C nébulisé ou SINGULAIR) avec d'autres traitements éventuels	2 011	44,9 %	19 853	26,6 %
Au moins une hospitalisation pour asthme dans les 3 mois pré date index	162	3,6 %	1 856	2,5 %

➤ **Analyse descriptive de chaque groupe (SINGULAIR et CI), avant appariement**

- ➔ Les associations de traitements respiratoires relevées lors de la dispensation de SINGULAIR (n = 4490) sont les suivantes (voir Tableau 9) :
- 7 enfants sur 10 ont reçu des BACDA le même jour que le SINGULAIR d'inclusion. Plus d'un enfant sur deux a reçu un CI non combiné (nébulisé ou non).
 - Pour plus d'un enfant sur 4, l'association de traitements dispensés le même jour que le SINGULAIR d'inclusion était : CI non combinés + BACDA + SINGULAIR.
 - 128 enfants (2,9 % des enfants du groupe SINGULAIR) ont reçu uniquement du SINGULAIR 4 mg lors de l'inclusion (donnée non présentée dans les tableaux).

Tableau 9 : Traitements et associations de traitements relevés lors de la dispensation de SINGULAIR avant appariement

Traitements respiratoires	Effectif	Pourcentage
CI non combinés (nébulisés ou non)	2 473	55,1 %
Associations fixes CI-BALDA (hors recommandations)	224	5 %
BACDA	3 187	71 %
Pas de CI non combiné, d'association fixe CI-BALDA ni de BACDA associé à SINGULAIR 4 mg	986	22 %
Aucun autre traitement R03 associé à SINGULAIR 4 mg*	984	21,9 %

*Association possible avec des traitements non respiratoires (Corticoïdes oraux, antibiotiques)
(RQ : Les enfants ayant reçu différents types de traitements associés à la dispensation de SINGULAIR 4 mg d'inclusion sont comptabilisés dans chacune des classes de traitements respiratoires concernées)

- ➔ Lors de la dispensation du CI (Groupe CI), près de 9 enfants sur 10 ont reçu un BACDA le même jour que le CI de l'inclusion.
- ➔ En termes de **marqueurs d'exacerbation sur les 6 mois de suivi (voir Tableau 10)** :
 - ⇒ **Au sein du groupe SINGULAIR (n = 4490)**, 3 enfants sur 4 ont eu au moins un marqueur d'exacerbation au cours des 6 mois de suivi (hormis l'exacerbation initiale). Seuls 4,2 % des enfants du groupe SINGULAIR ont eu au moins une hospitalisation pour asthme au cours des 6 mois. Et, 54,3 % ont eu un renforcement thérapeutique et 57,4 % une dispensation de CO.
 - ⇒ **Au sein du groupe CI (n = 74 561)**, 8 enfants sur 10 ont présenté au moins un marqueur d'exacerbation au cours des 6 mois de suivi. Seuls 3,7 % des enfants du groupe CI ont eu au moins une hospitalisation pour asthme au cours de cette période.

Tableau 10 : Marqueurs d'exacerbations sur les 6 mois de suivi avant appariement

	Marqueurs d'exacerbation	Groupe SINGULAIR		Groupe CI	
		Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
A	Au moins un renforcement thérapeutique*	2 438	54,3 %	46 745	62,7 %
B	Au moins une dispensation de Corticoïdes Oraux	2 577	57,4 %	44 487	59,7 %
C	Au moins une hospitalisation liée à l'asthme	188	4,2 %	2 779	3,7 %
	Au moins un des marqueurs A, B ou C	3 436	76,5 %	60 289	80,9 %

*Augmentation du dosage en CI ou passage à un C nébulisé ou recours à un BACDA en renfort d'un traitement existant

- ➔ En termes de type de suivi médical dans les 6 mois suivant la date index (exclue) :
 - ⇒ Au sein du groupe SINGULAIR : près de 37 % des enfants ont vu un praticien hospitalier avec ou sans un médecin de ville. Un quart des enfants ont eu un suivi exclusif par un médecin généraliste (MG) et un quart un suivi mixte (MG + pédiatre). Le suivi par un pédiatre de ville exclusivement était rare (9,4 %). Un peu plus de 1 % des enfants n'ont pas eu de suivi chez les médecins sélectionnés.
 - ⇒ Au sein du groupe CI : près de 35 % des enfants ont vu un praticien hospitalier en association ou non avec un médecin de ville. Près d'un tiers des enfants ont eu un suivi exclusif par un MG et un quart un suivi mixte (MG + pédiatre). Le suivi par un pédiatre de ville exclusivement était minoritaire (7,7 %). Un peu plus de 1 % des enfants n'ont pas eu de suivi chez les médecins sélectionnés au cours de la période étudiée.

➤ **Analyse comparative des deux groupes, SINGULAIR et CI, après appariement**

Les deux groupes ne diffèrent pas sur les caractéristiques considérées pour l'appariement. La description des deux groupes selon certaines caractéristiques est présentée ci-dessous dans le Tableau 11 :

Tableau 11 : Caractéristique des patients après appariement

	Groupe SINGULAIR (n= 4 477)		Groupe CI (n=13 386)	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
Affection de Longue Durée (toutes causes confondues)	156	3,5 %	386	2,9 %
Affection de Longue Durée n°14	107	2,4 %	190	1,4 %
Couverture Médicale Universelle (CMU)	699	15,6 %	2 349	17,5 %
Nombre de visites/consultations*:				
0-5	2 126	47,5 %	6 616	49,4 %
6-50	2 319	51,8 %	6 700	50,1 %
>50	32	0,7 %	70	0,5 %

*Nombre de consultations/visites de médecins de ville (tous types de médecins confondus) et de praticiens hospitaliers au cours des 3 mois précédant la date index. Variable non définie pour 102 enfants (0,6 % de l'échantillon) en raison de valeur jugée aberrante (> 50 visites/3 mois).

L'analyse des exacerbations survenues lors des 6 mois post T_0 ¹³ montre que dans chacun des 2 groupes) :

- Plus de 3 enfants sur 4 ont eu au moins une exacerbation au cours du suivi (76,5 % dans le groupe SINGULAIR et 78,6 % dans le groupe CI). Le délai moyen d'apparition de la première exacerbation post T_0 a été de 57,7 jours versus 54,1 jours dans le groupe CI (voir Tableau 12).
- Près d'un enfant sur 2 a eu au moins 2 exacerbations (avec la seconde exacerbation survenant dans un délai de 48 jours après l'exacerbation 1 dans le groupe SINGULAIR et de 49,1 jours dans le groupe CI).
- Moins de 15 % des enfants ont eu plus de 3 exacerbations au cours des 6 mois de suivi.

Tableau 12 : Délai de survenue de la première exacerbation pendant les 6 mois de suivi

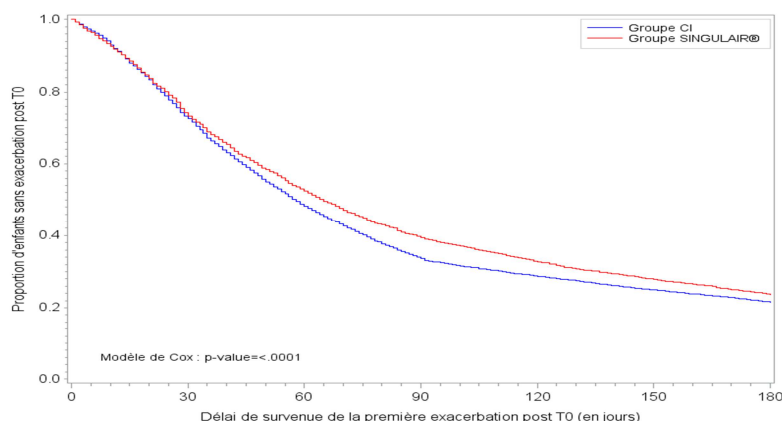
	Groupe SINGULAIR (n=4 477)				Groupe CI (n=13 386)			
	Enfants concernés	%*	Moyenne (jours)	Ecart type	Enfants concernés	%*	Moyenne (jours)	Ecart type
Délai entre l'exacerbation 0 et l'exacerbation 1	3 423	76,5 %	57,7	44,6	10 538	78,6 %	54,1	41,5

*Pourcentage calculé sur l'effectif total du groupe

➔ La comparaison statistique entre les deux groupes de ce délai moyen d'apparition de la première exacerbation post T_0 (comparaison des courbes de Kaplan Meier par un modèle de COX) montre une différence statistiquement significative, en analyse uni-variée et multivariée (après ajustement sur certaines variables), en faveur de SINGULAIR (voir Tableau 13). Toutefois, cette différence est de 3 jours et n'est pas cliniquement pertinente.

¹³ Par convention, l'exacerbation initiale correspond à l'exacerbation 0 (à T_0). Les exacerbations ultérieures éventuelles survenant au cours des 6 mois étudiés, sont numérotées selon leur ordre d'apparition chronologique (exacerbation 1, 2, 3...). Le délai moyen est calculé entre l'exacerbation 0 (T_0) et l'exacerbation 1, dans la sous population des enfants qui présentent une exacerbation 1.

Figure 3 : Délai de survenue de la 1^{ère} exacerbation post T0 (courbes de Kaplan-Meier)



RQ : A partir du 20^{ème} jour de suivi, la courbe relative au groupe CI est constamment en dessous de celle du groupe SINGULAIR. Les deux courbes commencent à se séparer vers le 30^{ème} jour du suivi. Elles s'écartent progressivement jusqu'à un maximum, environ entre les 90^{ème} et 100^{ème} jours de suivi. Les courbes ont ensuite tendance à se resserrer au cours du reste du suivi.

Tableau 13 : Risque comparé entre groupes du délai de survenue de la 1^{ère} exacerbation post T₀. Modèle de Cox (4 445 dans le groupe SINGULAIR et 13 223 dans le groupe CI) avec ajustement (sur CMU et nombre de visites)

	Hazard ratio	Intervalle de confiance à 95 %	p
Groupe (SINGULAIR vs CI)	0,91	0,87 – 0,95	< 0,0001
CMU (oui vs non)	1,12	1,06 – 1,19	0,0001
Nombre de visites/ consultations (6-50 vs 0-5)	1,18	1,13 – 1,24	<0,0001

→ Le nombre total moyen d'exacerbations durant le suivi (6 mois) a été en moyenne de 1,72 exacerbation au cours des 6 mois de suivi dans chacun des 2 groupes (médiane d'une exacerbation dans chaque groupe sans différence significative entre les deux groupes, en analyse non ajustée et en analyse ajustée SHR=1 IC = [0,97 – 1,03] p = 0,8617.

→ Conclusion : la différence d'effet entre les deux stratégies, sur le délai de survenue de la première exacerbation et sur le nombre total d'exacerbations survenues durant la période de suivi, en faveur de **SINGULAIR** reste **très minime et cliniquement non pertinente**.

➤ Analyse du niveau de couverture par SINGULAIR 4 mg

Un traitement « régulier » a été défini par un taux de couverture minimal de 5 mois par SINGULAIR sur la durée totale de 6 mois. Le choix de ce seuil de 5 mois sur 6 (83,3 %) a été motivé car il serait proche du seuil classiquement utilisé (80 %) pour définir les enfants « observants » en pharmacoépidémiologie. Seuls 8,9 % (n =3 97) du groupe SINGULAIR ont eu leur traitement « de façon régulière ». Ils ont été comparés aux 1 184 enfants du groupe CI leur ayant été appariés, en termes de fréquence des exacerbations et de délai de survenue de la première. Les résultats de cette analyse en sous-groupes sont difficilement interprétables.

➤ Etude des changements de traitements entre les groupes SINGULAIR et CI lors du suivi

L'exposition médicamenteuse qui a déterminé l'appartenance à un des deux groupes (celle entre T₀ et T₀ + 7 jours) n'est pas restée la même au cours du suivi. La définition de ces modifications de traitement (appelés aussi « switches ») était la suivante : pour le groupe CI, un « switch » était défini par l'apparition du SINGULAIR, mais pour le groupe SINGULAIR, un « switch » était défini par l'absence de couverture en SINGULAIR le jour de T₀ + 6 mois (en fonction du nombre de boîtes et en considérant qu'une boîte dure 28 jours), signifiant ainsi une interruption antérieure des dispensations du traitement (par exemple aucune dispensation de SINGULAIR entre T₀ + 5 mois et T₀ + 6 mois).

Parmi les enfants du groupe CI, 10 % (1 365 enfants) ont eu un « switch » (vers la prescription de SINGULAIR), en moyenne au 74^{ème} jour de suivi. Près de la moitié (n = 2 197) des enfants du groupe SINGULAIR a eu une modification de traitement lors des 6 mois ; et ce dans un délai moyen d'apparition de 105,4 jours (écart-type = 42 jours).

Il est souligné que parmi les patients n'ayant pas eu de modification de leur traitement (CI ou SINGULAIR), le délai de survenue de la première exacerbation ne différait pas statistiquement entre les deux groupes SINGULAIR (n = 2 275) et CI (n = 6128). Par contre, le nombre moyen d'exacerbations lors du suivi était légèrement statistiquement plus élevé dans le groupe SINGULAIR (1,75 vs 1,57).

IV - Discussion / Conclusion

Les résultats de l'analyse descriptive globale permettent de décrire la prise en charge de ces enfants avant l'inclusion et lors du suivi de 6 mois. Notamment, il a été constaté lors du suivi un recours fréquent à un traitement par CI (68,7 % des enfants) alors que le recours à un traitement par SINGULAIR a concerné environ 13 % des enfants.

Les analyses comparatives (groupe SINGULAIR vs groupe CI) après appariement montrent, notamment, un gain (statistiquement significatif) en faveur de la stratégie avec SINGULAIR sur le délai moyen de survenue de la première exacerbation post T₀ (57,7 jours vs 54 jours). Toutefois, ce gain moyen de trois jours n'est pas cliniquement pertinent.

De plus, le pourcentage de patients ayant eu au moins une nouvelle exacerbation au bout des 6 mois du suivi est assez similaire dans les deux groupes (environ ¾ des patients), et le nombre total d'exacerbations survenant au cours des 6 mois de suivi ne diffère pas significativement entre les deux groupes (1,72 exacerbations en moyenne). **Ainsi, l'impact de SINGULAIR en termes de réduction de la morbidité liée à l'asthme de ces enfants est considéré comme très négligeable et l'intérêt de SINGULAIR dans la prise en charge des enfants de cette classe d'âge est donc discutable voire inexistant.** Par ailleurs, les résultats d'analyses en sous-groupes (selon le niveau de couverture en SINGULAIR, les changements de traitement...) présentés sont difficiles à interpréter.

L'interprétation des résultats de cette étude, de par sa méthodologie (étude sur base de données avec nécessité d'utilisation de plusieurs proxys), nécessitait une présentation des résultats de différentes analyses de sensibilité afin de pouvoir s'assurer de la robustesse des résultats présentés, notamment :

- une analyse avec un allongement de 3 mois à 6 mois du délai entre deux délivrances de R03 pour le repérage des enfants asthmatiques,
- une analyse avec un allongement du délai entre l'exacerbation et la modification de traitement (délivrance de SINGULAIR ou du CI) de 7 jours à 15 jours.
- une analyse prenant en compte les 36 723 enfants non inclus en raison de l'absence d'un suivi à 6 mois dans la base (suite à l'exacerbation initiale). Ce nombre d'enfants exclus ne peut être considéré comme négligeable et pour rappel, ce délai initialement fixé à 3 mois avait été par la suite allongé à 6 mois.

En l'absence des analyses complémentaires de sensibilité, l'existence de biais ne peut être exclue et des incertitudes persistent sur la validité et la pertinence des résultats présentés (l'intérêt apparaissant déjà très limité voire inexistant). En conséquence, on ne peut exclure un impact négatif de l'introduction de SINGULAIR dans l'arsenal thérapeutique chez les enfants de moins de deux ans.

Il convient donc de ne considérer les résultats présentés par le laboratoire qu'à titre indicatif et de les interpréter avec une extrême prudence.