



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

FUROATE DE MOMÉTASONE (Asmanex – Merck Canada Inc.)

Indication : traitement prophylactique de l'asthme bronchique sensible aux corticostéroïdes

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande que la mométasone (furoate) soit inscrite sur la liste des médicaments assurés dans la prise en charge prophylactique de l'asthme bronchique sensible aux corticostéroïdes.

Motifs de la recommandation :

1. L'étude méthodique, qui couvre six essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR), constate que la mométasone est tout aussi efficace, voire plus dans certains cas, que d'autres corticostéroïdes en inhalation des points de vue de l'amélioration de la fonction respiratoire, de l'atténuation des symptômes et de la baisse de l'utilisation ponctuelle de médicaments de secours.
2. Le coût journalier du traitement par la mométasone est du même ordre que celui des autres corticostéroïdes en inhalation.

Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation de la mométasone (furoate) dans le traitement prophylactique de l'asthme bronchique sensible aux corticostéroïdes chez les patients de 12 ans ou plus. Corticostéroïde aux propriétés anti-inflammatoires, la mométasone se présente sous la forme d'une poudre sèche contenue dans un inhalateur de plastique doté d'un mécanisme de dose activé par le capuchon; le médicament s'administre par inhalation orale. Selon la monographie approuvée par Santé Canada, la posologie habituelle est de 400 µg une fois par jour. La posologie quotidienne maximale recommandée est de 400 µg deux fois par jour.

Synthèse des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'ECR sur la mométasone (furoate), l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

Essais cliniques

L'étude méthodique porte sur six ECR comparant la mométasone et la fluticasone (un essai), le budésonide (deux essais) et la béclométhasone (trois essais) dans le traitement de l'asthme chez des patients de 12 ans ou plus.

- L'étude I96-111 (N = 733) est un ECR à simple insu (évaluateur) qui compte quatre groupes d'intervention : la mométasone aux doses de 100 µg, de 200 µg et de 400 µg et la fluticasone à raison de 250 µg, en inhalation deux fois par jour durant 12 semaines.
- L'étude I96-112 (N = 730) est un ECR à simple insu (évaluateur) qui compte également quatre groupes d'intervention : la mométasone aux doses de 100 µg, de 200 µg et de 400 µg et le budésonide à raison de 400 µg, en inhalation deux fois par jour pendant 12 semaines.
- L'étude C96-134 (N = 365) est un ECR à double insu comportant cinq groupes d'intervention : la mométasone aux doses de 100 µg, de 200 µg et de 400 µg, la béclométhasone à raison de 168 µg et le placebo, en inhalation deux fois par jour pendant 12 semaines.
- L'étude C96-135 (N = 239) est un ECR à simple insu (évaluateur) comptant quatre groupes d'intervention : la mométasone aux doses de 200 µg et de 400 µg en inhalation deux fois par jour, la mométasone à la dose de 800 µg en inhalation une fois par jour et la béclométhasone à raison de 168 µg en inhalation deux fois par jour durant 52 semaines.
- L'étude C96-168 (N = 227) est un ECR à double insu comportant quatre groupes d'intervention : la mométasone aux doses de 100 µg et de 200 µg, la béclométhasone à raison de 168 µg et le placebo, en inhalation deux fois par jour pendant 12 semaines.
- L'étude Corren (N = 262) est un ECR à double insu comptant trois groupes d'intervention : la mométasone à la dose de 440 µg, le budésonide à raison de 400 µg et le placebo, en inhalation une fois par jour pendant huit semaines.

Les études ont prévu une période de rodage, allant d'une à deux semaines, durant laquelle les participants poursuivent leur corticothérapie en inhalation habituelle et que leur fonction pulmonaire est évaluée par la spirométrie. Au début de la période du traitement à l'étude, la corticothérapie orale et en inhalation antérieure est interrompue; les études autorisent néanmoins l'usage de médicaments de secours tel le salbutamol en inhalation. Elles autorisent également l'emploi de théophylline si ce médicament était utilisé à une dose stable avant l'admission à l'étude.

Le pourcentage de participants présents au terme de l'étude va de 79 % à 90 % dans les groupes de traitement actif à une exception près, soit l'étude C96-135 de 52 semaines où la proportion des participants à la fin de l'étude varie de 72 % à 86 % selon le groupe d'intervention. Les limites des études tiennent aux différents dispositifs d'administration du corticostéroïde en inhalation et à leur conception axée sur la démonstration de la supériorité du médicament à l'étude; les essais ne précisent pas au préalable de marge de non-infériorité et leurs résultats ne peuvent donc pas être analysés sous cet angle.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères que voici : la fonction respiratoire par rapport au moment de référence, les symptômes, les poussées d'asthme aiguës, l'utilisation de médicaments de secours et les réveils nocturnes, ainsi que les effets indésirables, graves et en général, et les abandons pour cause d'effet indésirable.

Dans toutes les études à l'exception de l'étude C96-135, l'état de la fonction respiratoire par rapport au moment de référence, tel qu'il est illustré par le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), constitue le principal critère d'évaluation de l'efficacité du médicament à l'étude. L'incidence des effets indésirables représente le principal critère d'évaluation de l'étude C96-135. Aucun des essais cliniques ne compare les traitements sur les plans de la fréquence des poussées, de l'utilisation des services de santé lors des poussées ou de la qualité de vie.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

Le Comité s'attarde principalement aux résultats de la comparaison entre la mométasone à la dose de 200 µg ou de 400 µg en inhalation deux fois par jour et d'autres corticostéroïdes en inhalation.

- Dans les groupes de la mométasone à la dose de 200 µg ou de 400 µg, le VEMS augmente de 0,15 L à 0,28 L du début au terme de l'étude. Sous l'angle de la variation du VEMS entre ces deux moments, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la mométasone et la fluticasone ou la béclo méthasone, mais il y en a une entre la mométasone (aux deux doses) et le budésonide : différence moyenne (DM) (intervalle de confiance [IC] à 95 %) de 0,1 L (0,02 à 0,18).
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la mométasone et les autres corticostéroïdes en inhalation quant à la variation du débit expiratoire de pointe du début à la fin de l'étude.
- Il n'y a pas non plus de différence statistiquement significative entre la mométasone et la fluticasone ou la béclo méthasone en matière d'utilisation du médicament de secours (salbutamol en inhalation). Dans l'étude I96-112, la variation moyenne de la dose quotidienne de salbutamol à la fin de l'étude est de plus grande ampleur, dans une mesure statistiquement significative, dans le groupe de la mométasone à la dose de 200 µg que dans le groupe du budésonide à raison de 400 µg : -91 µg comparativement à -34 µg.
- Au terme des études, l'atténuation des symptômes, rangés dans les trois catégories que sont la respiration sifflante, la respiration difficile et la toux, est comparable sans qu'il y ait de différences notables entre les groupes de traitement actif.
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la mométasone et les autres corticostéroïdes en inhalation quant à la variation du nombre de réveils nocturnes.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

Cinq études renferment de l'information sur les effets indésirables; l'étude Corren ne dit rien à ce propos.

- Dans ces études, l'incidence des effets indésirables graves est sensiblement la même dans les groupes de la mométasone et les autres groupes de traitement actif. C'est l'étude C96-135 de 52 semaines qui rapporte le plus d'effets indésirables graves : de 20 % à 37 % dans les groupes de la mométasone comparativement à 38 % dans le groupe de la béclo méthasone.
- De même, l'incidence des effets indésirables et les abandons pour cause d'effet indésirable sont du même ordre dans les groupes de traitement actif de ces études. Les effets indésirables les plus courants, dont font état au moins 10 % des participants d'un groupe dans les études I96-111 et I96-112, sont la céphalée, la pharyngite, l'infection virale et la rhinite. Dans les études C96-134, C96-168 et C96-135, les effets indésirables les plus

fréquents sont le trouble respiratoire, la céphalée, la candidose buccale, la douleur musculosquelettique, la dorsalgie, l'infection virale et la dysménorrhée.

Coût et rentabilité

L'analyse de comparaison de coûts du fabricant oppose la mométasone à quatre autres corticostéroïdes en inhalation (béclométhasone, budésonide, ciclésone et fluticasone). Le fabricant justifie le choix de l'analyse de comparaison de coûts par les constatations d'ECR comparant directement la mométasone à d'autres traitements actifs qui démontrent que la mométasone est tout aussi efficace et sûre que les autres corticostéroïdes en inhalation.

Le coût journalier du traitement par la mométasone, qui va de 0,58 \$ à 2,33 \$, est du même ordre que celui de la béclométhasone (0,75 \$ à 2,39 \$), celui du budésonide (0,63 \$ à 3,38 \$), celui du ciclésone (0,36 \$ à 2,40 \$) et celui de la fluticasone (0,80 \$ à 2,75 \$).

Observations de groupes de patients :

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- L'asthme mal maîtrisé entraîne une détérioration de la qualité de vie due à la baisse de l'activité physique, aux activités sociales inexistantes, à l'absentéisme au travail ou à l'école, aux réveils nocturnes, à l'hospitalisation et aux consultations aux urgences.
- Le maintien ou l'amélioration de la fonction respiratoire et la réduction de la fréquence et de la gravité des poussées et des réveils nocturnes sont les aspects qui revêtent une importance primordiale pour les patients.
- Aucun d'eux n'a encore été traité par la mométasone. Ils souhaitent que la gamme des options dans le traitement de fond s'élargisse, car nombreux sont ceux qui passent d'un médicament à bien d'autres avant de tomber sur celui qui est efficace pour eux et qu'ils tolèrent bien.

Autres sujets de discussion :

- Le Comité souligne que l'information sur l'innocuité du médicament provient d'ECR qui s'étendent seulement sur un an pour les plus longs. Il note cependant que la mométasone est utilisée dans le traitement de l'asthme dans de nombreux pays depuis 2003.
- Il fait remarquer que les essais cliniques examinés ne parviennent pas à démontrer que l'administration unique quotidienne de mométasone à la dose de 400 µg est plus avantageuse que l'administration biquotidienne de fluticasone, de budésonide ou de béclométhasone.
- Enfin, il souligne que les brevets de la fluticasone viennent à échéance en 2012.

Membres du CCEM :

Les D^s Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M^{me} Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

Réunion du 18 avril 2012

Membres absents :

Un membre

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation figurent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.