



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

FUROATE DE MOMÉTASONE ET FUMARATE DE FORMOTÉROL EN AÉROSOL DOSEUR – DEMANDE DE CONSEILS

(Zenhale – Merck Canada Inc.)

Indication : le traitement d'entretien de l'asthme (adultes et enfants de 12 ans ou plus)

La présente recommandation remplace la recommandation formulée par le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) à propos de ce médicament le 28 septembre 2011.

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande que l'association de furoate de mométasone et de fumarate de formotérol (Zenhale) soit inscrite sur la liste des médicaments assurés selon les mêmes modalités que les autres associations d'un corticostéroïde et d'un agoniste bêta à longue durée d'action destinées à l'inhalation.

Motifs de la recommandation :

1. Trois essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) démontrent que l'association de mométasone et de formotérol est plus efficace que le mométasone seul dans l'amélioration de la fonction respiratoire chez la personne atteinte d'asthme, comme en témoigne le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS).
2. Santé Canada a autorisé la commercialisation individuelle des ingrédients actifs mométasone et formotérol dans l'indication du traitement de l'asthme. Le coût de l'association médicamenteuse équivaut en somme à celui des deux ingrédients actifs combinés.

Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation de Zenhale, qui associe dans un aérosol doseur un corticostéroïde (le furoate de mométasone) et un bêta agoniste à longue durée d'action (BALA) (le fumarate de formotérol), dans le traitement d'entretien de l'asthme chez l'adulte ou l'enfant de 12 ans ou plus lorsque l'obstruction des voies respiratoires est réversible et que d'autres médicaments antiasthmatiques ne procurent pas une maîtrise suffisante de l'asthme.

Le médicament se vend en aérosol doseur dans les doses de mométasone et de formotérol suivantes : 50 µg-5 µg, 100 µg-5 µg et 200 µg-5 µg.

La posologie recommandée est de deux bouffées en inhalation orale deux fois par jour (matin et soir). La dose quotidienne maximale recommandée chez l'enfant de 12 ans ou plus est de 800 µg-20 µg.

Historique de présentation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM), après avoir examiné l'association de mométasone et de formotérol dans la même indication, a formulé la recommandation de « ne pas l'inscrire » sur la liste des médicaments assurés (voir la recommandation du CCCEM de 28 septembre 2011). Cette recommandation s'appuyait sur les motifs que voici :

1. Le Comité estime qu'il est impossible pour le moment de se prononcer sur l'effet bénéfique clinique comparatif de l'association de mométasone et de formotérol. Le seul ECR qui pour objectif de comparer cette association à celle du fluticasone et du salmétérol sur le plan de l'efficacité dans le traitement de l'asthme (étude 4705) voit sa portée limitée par sa fin prématurée après 12 semaines, sa structure ouverte, son taux d'abandons élevé et une marge de non-infériorité quant au principal critère de jugement dont la pertinence clinique est incertaine.
2. Aucun ECR ne compare l'association de mométasone et de formotérol à un corticostéroïde en inhalation (seul) présent sur le marché canadien sous les angles de l'efficacité et de l'innocuité dans le traitement de l'asthme.

Dans sa recommandation finale, le CCCEM précisait alors que, bien que deux ECR comparent l'association de mométasone et de formotérol au mométasone seul, il s'est attardé à la comparaison entre l'association mométasone-formotérol et l'association fluticasone-salmétérol ou le placebo étant donné que le mométasone en inhalation seul n'est pas commercialisé au Canada.

Les régimes d'assurance-médicaments publics adhérant au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) lui ont présenté une demande de conseils sur cette association médicamenteuse pour les motifs ci-dessous :

- Le mométasone en inhalation (Asmanex) est désormais d'usage autorisé au Canada en monothérapie dans l'asthme et le CCEM a recommandé de l'inscrire sur la liste des médicaments assurés dans la prise en charge prophylactique de l'asthme bronchique sensible aux corticostéroïdes (voir la recommandation finale du CCEM du 16 mai 2012).
- Le formotérol, bêta agoniste à longue durée d'action, est offert comme seul ingrédient actif d'une préparation destinée à l'inhalation; des provinces et des territoires l'ont inscrit sur leur liste de médicaments assurés dans le traitement de l'asthme insuffisamment maîtrisé par un corticostéroïde inhalé à la dose optimale.
- Le coût journalier du traitement par Zenhale est le même, voire plus bas dans certains cas, que le coût combiné du mométasone et du formotérol.

Synthèse des constatations du CCEM :

Outre l'information préparée par le PCEM à l'occasion du premier examen de l'association mométasone-formotérol, le Comité a également pris en considération un précis d'information clinique portant sur trois autres ECR à double insu comparant un corticostéroïde en inhalation seul ou associé au formotérol.

Observations de groupes de patients

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction originale du PCEM à propos de l'association mométasone-formotérol :

- La qualité de vie, la diminution de la fréquence des épisodes d'exacerbation et le maintien ou l'amélioration de la fonction pulmonaire sont les aspects d'importance pour les patients.
- Les patients souhaitent disposer de plus d'options dans le traitement de fond de la maladie; ils font remarquer que, dans bien des cas, le médecin en prescrira trois ou plus avant que le médicament choisi soit efficace et toléré.
- Les patients sont disposés à tolérer les effets indésirables transitoires (p. ex., candidose buccale, arrière-goût, endolorissement, enrouement et sécheresse buccale) des médicaments employés en traitement de fond pourvu qu'ils soient efficaces.

Essais cliniques

Les participants des trois ECR dont il est question dans le précis d'information clinique sont des personnes asthmatiques âgées de 12 ans ou plus qui font usage d'un corticostéroïde inhalé depuis au moins 12 semaines, seul ou associé à un bêta agoniste à longue durée d'action.

- L'étude 4334 (N = 781) randomisée de 26 semaines compte quatre groupes d'intervention : l'association mométasone-formotérol 200 µg-10 µg (dose moyenne), le mométasone à la dose de 200 µg (dose moyenne), le formotérol à raison de 10 µg et le placebo, médicaments et placebo étant administrés deux fois par jour.
- L'étude 4073 (N = 746) randomisée de 26 semaines comporte elle aussi quatre groupes d'intervention : l'association mométasone-formotérol 100 µg-10 µg (dose basse), le mométasone à raison de 100 µg (dose basse), le formotérol à la dose de 10 µg et le placebo, médicaments et placebo étant administrés deux fois par jour.
- L'étude 4431 (N = 728) randomisée de 12 semaines compte trois groupes d'intervention : l'association mométasone-formotérol 200 µg-10 µg (dose moyenne), l'association mométasone-formotérol 400 µg-10 µg (dose élevée) et le mométasone à la dose de 400 µg (dose élevée), tous administrés deux fois par jour.

Les études prévoient une période de rodage ouverte de deux à trois semaines durant laquelle les patients sont traités par le mométasone en monothérapie avant la randomisation. Toutes les études autorisent l'utilisation d'un agoniste bêta d'action brève au besoin. Toutefois, l'utilisation d'un corticostéroïde systémique a été un motif d'arrêt de la participation de certains patients des essais cliniques.

Le taux d'abandons est du même ordre dans les groupes de l'association mométasone-formotérol (11 % à 20 %), et il va de 14 % à 22 % dans les groupes du mométasone en monothérapie.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans son précis d'information clinique. Le Comité a examiné les critères suivants : la fréquence des épisodes d'exacerbation, les symptômes de l'asthme, la qualité de vie, l'utilisation des médicaments prévus pour un usage ponctuel, les résultats des tests de la fonction pulmonaire, les effets indésirables et les abandons pour cause d'effet indésirable.

Les études ont pour principal critère de jugement de l'efficacité la variation de la capacité pulmonaire, exprimée par la surface sous la courbe (SSC) du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), par rapport au moment de référence. Les études 4334 et 4073 ont également pour critère de jugement principal le délai du premier épisode d'aggravation de l'asthme. Les critères secondaires sont la qualité de vie évaluée d'après le questionnaire Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ[S]), la maîtrise de la maladie évaluée d'après le questionnaire Asthma Control Questionnaire, l'utilisation des médicaments prévus pour un usage ponctuel, les réveils nocturnes en raison de symptômes nécessitant le recours au médicament prévu pour un usage ponctuel et les épisodes d'exacerbation.

Le questionnaire AQLQ(S) comporte des items dans quatre domaines : restriction de l'activité, symptomatologie, état émotionnel et stimulus environnementaux, évalués selon une échelle de sept points; plus le score est bas, plus l'incapacité est grande. L'écart de score minimal d'importance clinique va de 0,5 à 1,0.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Les trois études constatent que l'association mométasone-formotérol produit une amélioration statistiquement significative de la fonction pulmonaire sur la foi de la variation de la SSC du VEMS par rapport au moment de référence comparativement au mométasone en monothérapie.
- Dans l'étude 4073, le pourcentage de participants traversant un épisode d'exacerbation grave dans le groupe mométasone-formotérol à dose basse est plus bas dans une mesure statistiquement significative que celui dans le groupe du mométasone à dose basse en monothérapie (16,5 % contre 28,2 %; $P = 0,006$). Cependant, il n'y a pas de différence statistiquement significative sur ce plan entre les groupes mométasone-formotérol à la dose moyenne et mométasone à la dose moyenne en monothérapie dans l'étude 4334 (30,4 % contre 33,9 %; $P = 0,56$). Dans l'étude 4431, le pourcentage de participants traversant un épisode d'exacerbation grave dans le groupe mométasone-formotérol à dose moyenne est plus bas dans une mesure statistiquement significative que celui dans le groupe du mométasone à dose élevée en monothérapie (12,4 % contre 18,3 %; $P = 0,038$), mais il n'y a pas de différence statistiquement significative à cet égard entre le groupe mométasone-formotérol à dose élevée et le groupe du mométasone à dose élevée en monothérapie (12,2 % contre 18,3 %; $P = 0,053$).
- Aucune des études ne rapporte de différences statistiquement significatives entre l'association de mométasone et de formotérol et le mométasone en monothérapie quant à la qualité de vie mesurée en fonction du questionnaire AQLQ(S), à l'exception de la comparaison entre mométasone-formotérol à dose moyenne et mométasone à dose élevée en monothérapie où l'association médicamenteuse l'emporte ($P = 0,017$).
- Pour ce qui est de la maîtrise des symptômes évaluée selon le questionnaire Asthma Control Questionnaire, l'étude 4431 révèle que l'association mométasone-formotérol à dose moyenne est plus efficace que la mométasone à dose élevée en monothérapie ($P = 0,016$); les autres études ne décèlent pas de différences statistiquement significatives sur ce plan entre l'association médicamenteuse et le médicament en monothérapie.
- Pour ce qui est de la fréquence d'utilisation quotidienne des médicaments prévus pour un usage ponctuel (bêta agoniste d'action brève), il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre l'association mométasone-formotérol et le mométasone en

monothérapie. Les réveils nocturnes marqués par l'utilisation ponctuelle d'un bronchodilatateur sont remarquablement moins fréquents dans les groupes mométasone-formotérol à dose élevée et à dose moyenne que dans le groupe du mométasone seul dans l'étude 4431; toutefois, les études 4073 et 4334 ne font pas le même constat.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- La fréquence des effets indésirables graves et des effets indésirables en général est semblable dans les groupes de l'association mométasone-formotérol et dans les groupes du mométasone en monothérapie.

Coût et rentabilité

Aux doses d'entretien recommandées, le coût de l'association mométasone-formotérol (2 x 100 µg-5 µg à 2 x 200 µg-5 µg deux fois par jour; 2,83 \$ à 3,42 \$) se compare à celui des médicaments (mométasone et formotérol) employés ensemble (200 µg + 12 µg deux fois par jour à 400 µg + 12 µg deux fois par jour; 2,66 \$ à 3,84 \$). Par rapport à d'autres associations médicamenteuses, le coût journalier de l'association mométasone-formotérol (2,23 \$ à 3,42 \$) est moindre que celui de l'association fluticasone-salmétérol (2,68 \$ à 4,56 \$), mais supérieur à celui de l'association budésonide-formotérol (0,53 \$ à 2,76 \$).

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ceci :

- Seul un ECR, l'étude 4705, marquée de nombreuses limites, compare l'association mométasone-formotérol à une autre association médicamenteuse renfermant un corticostéroïde et un bêta agoniste à longue durée d'action, plus précisément fluticasone et salmétérol, dans le traitement de l'asthme.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} 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 21 novembre 2012

Membres absents :

Aucun

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 sont accessibles sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Programme commun d'évaluation des médicaments

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.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 21 novembre 2012

Avis de recommandation finale du CCEM – le 19 décembre 2012

© ACMTS, 2012

page 6 sur 6