



RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

FUROATE DE MOMÉTASONE ET FUMARATE DE FORMOTÉROL EN AÉROSOL DOSEUR

(Zenhale – Merck Canada Inc.)

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

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que l'association de furoate de mométasone et de fumarate de formotérol (Zenhale) ne soit pas inscrite sur la liste des médicaments assurés.

Motifs de la recommandation :

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 essai clinique comparatif et randomisé (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 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.

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 de 120 doses 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 par Santé Canada 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 (en deux bouffées de 200 µg-5 µg deux fois par jour).

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 20 juillet 2011; réexamen du CCCEM – le 21 septembre 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 28 septembre 2011

© ACMTS, 2011

Synthèse des constatations du CCCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'ECR portant sur l'association de mométasone et de formotérol, 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 couvre quatre ECR menés auprès de patients asthmatiques âgés de 12 ans ou plus qui ont utilisé un corticostéroïde en inhalation durant 12 semaines à tout le moins (à dose basse dans l'étude 4073, à dose moyenne dans les études 4705 et 4334 et à dose moyenne ou élevée dans l'étude 4139), associé ou non avec un BALA.

- L'étude 4705 (N = 722) de structure ouverte a réparti de façon aléatoire les participants dans les groupes de l'association de mométasone et de formotérol à la dose de 200 µg-10 µg deux fois par jour et de l'association de fluticasone et de salmétérol à la dose de 250 µg-50 µg deux fois par jour. Au bout de 12 semaines, le fabricant a mis un terme à l'étude qui devait durer 52 semaines.
- L'étude 4139 (N = 404) de structure ouverte repose sur une randomisation stratifiée en fonction de l'utilisation récente d'un corticostéroïde en inhalation par les participants. Les patients utilisant un corticostéroïde en inhalation à une dose moyenne sont répartis au hasard dans les groupes de l'association de mométasone et de formotérol à la dose de 200 µg-10 µg deux fois par jour et de l'association de fluticasone et de salmétérol à raison de 250 µg-50 µg deux fois par jour. Les patients utilisant un corticostéroïde en inhalation à une dose élevée sont répartis au hasard dans les groupes de l'association de mométasone et de formotérol à la dose de 400 µg-10 µg deux fois par jour et de l'association de fluticasone et de salmétérol à raison de 500 µg-50 µg deux fois par jour. L'étude dure 52 semaines.
- L'étude 4334 (N = 781) à double insu répartit ses participants de façon aléatoire dans quatre groupes d'intervention : mométasone et formotérol 200 µg-10 µg, mométasone 200 µg, formotérol 10 µg et placebo (tous administrés deux fois par jour). L'étude dure 26 semaines.
- L'étude 4073 (N = 746) à double insu prévoit la répartition aléatoire des participants dans quatre groupes d'intervention : mométasone et formotérol 100 µg-10 µg, mométasone 100 µg, formotérol 10 µg et placebo (tous administrés deux fois par jour). L'étude dure 26 semaines.

À l'exception de l'étude 4139, 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.

La portée de l'étude 4705 est limitée en raison de son arrêt prématuré à la 12^e semaine. Dans l'étude 4139, la fréquence des abandons est de près de 15 % et du même ordre dans tous les groupes d'intervention. Dans les essais comparatifs avec placebo, le taux d'abandon est de 29 %, et ce taux est plus élevé dans les groupes du placebo que dans les groupes de l'association mométasone et formotérol dans les essais cliniques 4334 et 4073 (respectivement 39 % contre 18 % et 38 % contre 20 %).

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 20 juillet 2011; réexamen du CCCEM – le 21 septembre 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 28 septembre 2011

© ACMTS, 2011

Critères de jugement

Le PCEM a précisé les critères de jugement au préalable dans le protocole de son étude méthodique. 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 et les résultats des tests de la fonction pulmonaire.

Le principal critère de jugement de l'étude 4705 consiste en la variation de la surface sous la courbe (SSC; 0 à 12 heures) du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) par rapport au moment de référence; le seuil de non-infériorité est de -1,5 L multiplié par le nombre d'heures à la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % de la différence entre les traitements. L'étude 4139 porte sur l'innocuité, et l'incidence des effets indésirables constitue son principal critère de jugement. Les études 4334 et 4073 ont deux critères de jugement principaux, soit le délai du premier épisode d'aggravation de l'asthme et la variation de la SSC du VEMS par rapport au moment de référence.

Le Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardized activities (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

Le Comité 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 et que le BALA en monothérapie est déconseillé pour des motifs de sécurité.

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Il n'y a pas de différence statistiquement significative dans l'amélioration de la fonction pulmonaire sur la foi de la variation de la SSC du VEMS par rapport au moment de référence entre l'association mométasone-formotérol et l'association fluticasone-salmétérol dans les études 4705 et 4139. D'après la différence entre les traitements sur le plan de la variation de la SSC du VEMS (0 à 12 heures), l'association de mométasone et de formotérol est jugée non inférieure à l'association de comparaison (fluticasone-salmétérol) dans l'étude 4705 (limite inférieure de l'IC à 95 % de -0,4 L x heures). Les deux études 4334 et 4073 font état d'une amélioration statistiquement significative de la SSC du VEMS des participants traités par l'association mométasone-formotérol comparativement à ceux prenant le placebo.
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative quant au pourcentage de participants traversant un épisode d'exacerbation grave entre les associations mométasone-formotérol et fluticasone-salmétérol dans l'étude 4705 (respectivement 19,4 % et 16,5 %), ni dans l'étude 4139 en ce qui concerne tant le groupe traité à une dose moyenne que le groupe traité à une dose élevée (respectivement 23,4 % contre 17,5 % et 32,2 % contre 27,7 %). Dans les études 4334 et 4073, la fréquence de l'exacerbation grave est plus basse dans une mesure statistiquement significative dans les groupes de l'association mométasone-formotérol que dans le groupe du placebo.
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative en matière de qualité de vie entre les associations mométasone-formotérol et fluticasone-salmétérol, comme en fait foi le questionnaire AQLQ(S), dans l'étude 4705. Les études 4334 et 4073 révèlent que

l'association mométasone-formotérol s'accompagne d'une amélioration de la qualité de vie statistiquement significative comparativement à celle que procure le placebo, selon le questionnaire AQLQ(S); l'importance clinique de cette différence demeure incertaine. L'étude 4139 n'examine pas la qualité de vie.

- Dans l'étude 4705, comme dans l'étude 4139, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les associations mométasone-formotérol et fluticasone-salmétérol quant aux symptômes de l'asthme, au nombre de jours ou de nuits libres de symptômes ou au nombre de jours et de nuits libres de symptômes.
- La diminution de l'utilisation des médicaments prévus pour un usage ponctuel est de plus grande ampleur, dans une mesure statistiquement significative, dans le groupe de l'association fluticasone-salmétérol que dans le groupe de l'association mométasone-formotérol de l'étude 4705, et plus grande sous l'angle numérique dans les deux groupes traités par le fluticasone et le salmétérol que dans les groupes de l'association mométasone-formotérol aux doses comparables dans l'étude 4139.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives sur le plan de la fréquence des effets indésirables graves ou des effets indésirables en général entre les associations mométasone-formotérol et fluticasone-salmétérol ou entre l'association mométasone-formotérol et le placebo dans les essais cliniques examinés.

Coût et rentabilité

L'analyse du fabricant compare les coûts des associations mométasone-formotérol, fluticasone-salmétérol et budésonide-formotérol et elle repose sur l'hypothèse voulant que ces associations soient d'égale efficacité et que leurs effets néfastes soient comparables. Le fabricant se fonde sur deux études de comparaison directe (4705 et 4139) entre l'association mométasone-formotérol et l'association fluticasone-salmétérol pour appuyer son hypothèse. En l'absence d'études de comparaison directe entre les associations mométasone-formotérol et budésonide-formotérol, le fabricant a recours à la technique de comparaison mixte ou métaanalyse en réseau pour soutenir son allégation d'efficacité équivalente exprimée par le nombre de jours libres de symptômes et le débit expiratoire de pointe matinal. Néanmoins, il reste difficile d'établir l'équivalence des doses en l'absence d'essais cliniques comparant directement les associations mométasone-formotérol et budésonide-formotérol.

Selon les doses d'entretien recommandées, le coût journalier de l'association mométasone-formotérol (2,23 \$ à 3,43 \$) est moindre que celui de l'association fluticasone-salmétérol (2,68 \$ à 4,56 \$), mais supérieur à celui de l'association budésonide-formotérol (0,51 \$ à 2,68 \$). Enfin, l'association mométasone-formotérol coûte plus cher que les médicaments employés seuls.

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 :

- 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.

Autres sujets de discussion :

- Le Comité souligne que le mométasone seul en inhalation n'est pas présent sur le marché canadien. Il est donc impossible de l'employer seul, d'adapter sa dose jusqu'à la dose optimale, avant de passer à l'association de mométasone-formotérol. Étant donné les inquiétudes que suscite l'emploi des BALA dans le traitement de l'asthme, le Comité se dit préoccupé du fait que l'efficacité et l'innocuité de l'association mométasone-formotérol, comparativement à un corticostéroïde en inhalation commercialisé au Canada en monothérapie, n'ont pas été démontrées.

Membres du CCCEM :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Yvonne Shevchuk et James Silvius, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Réunion du 20 juillet 2011

Membres absents :

Aucun

Conflits d'intérêts :

Aucun

Réunion du 21 septembre 2011

Membres absents :

Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCCEM 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 paraissent 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 CCCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, 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 CCCEM 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.