



## Recommandation finale du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments – **version en langage clair**

### 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 Zenhale, appelé aussi l'association de furoate de mométasone et de fumarate de formotérol en aérosol doseur, ne soit pas inscrit sur la liste des médicaments assurés pour le traitement d'entretien de l'asthme.

#### Motifs de la recommandation :

1. Le Comité estime qu'il est impossible pour le moment de se prononcer sur l'effet bénéfique de Zenhale en comparaison à d'autres traitements. La seule étude qui avait pour objectif de comparer l'efficacité de Zenhale à celle de l'association fluticasone/salmétérol (appelée aussi Advair) dans le traitement de l'asthme (étude 4705) voit sa portée limitée par sa fin prématurée après 12 semaines et par le fait qu'elle permettait aux patients de connaître le traitement qu'ils prenaient. Quant au principal critère de jugement (soit la fonction pulmonaire), il est incertain si la marge de différence qui prouverait la non-infériorité de Zenhale par rapport à l'association fluticasone/salmétérol aurait d'importance aux yeux du patient.
2. Aucune étude médicale ne compare Zenhale 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 :

Zenhale est un inhalateur avec une combinaison de deux médicaments, soit le furoate de mométasone et le fumarate de formotérol. :

- Le furoate de mométasone est un corticoïde. Les corticoïdes sont utilisés dans la prévention de crises d'asthme en raison de leur effet anti-inflammatoire (réduction de l'enflure et de l'irritation des petits passages dans les parois des poumons facilitant ainsi la respiration).
- Le fumarate de formotérol est un bêta-agoniste à longue durée d'action, soit un bronchodilatateur. Les bronchodilatateurs aident à élargir les passages des poumons et facilitent la respiration en y relaxant les spasmes musculaires. Leur effet dure 12 heures.

#### Recommandation en langage clair

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

Santé Canada a autorisé la commercialisation de Zenhale 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 dose recommandée par Santé Canada est de deux bouffées en inhalation orale deux fois par jour (matin et soir). La dose quotidienne maximale recommandée chez le patient de 12 ans ou plus est de 800 µg-20 µg (en deux bouffées de 200 µg-5 µg deux fois par jour).

### **Synthèse des constatations du CCCEM :**

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) pour prendre sa décision : un examen des études médicales portant sur Zenhale et un examen de l'information économique préparée par le fabricant. Le Comité a également pris en compte les observations de groupes de patients sur les résultats et les questions qui comptent pour les patients atteints de la condition pour laquelle le médicament est indiqué ou qui pourraient utiliser ce médicament.

### **Essais cliniques**

Le CCCEM a examiné quatre études médicales menées 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), avec ou sans un bêta-agoniste à longue durée d'action.

- Dans l'étude 4705 sur 722 patients, les participants ont reçu Zenhale à la dose de 200 µg-10 µg deux fois par jour ou l'association de fluticasone et de salmétérol à la dose de 250 µg-50 µg deux fois par jour. Les patients étaient au courant du traitement qu'ils recevaient. Au bout de 12 semaines, le fabricant a mis un terme à l'étude qui devait durer 52 semaines.
- Dans l'étude 4139 sur 404 patients, les patients ont reçu leur traitement en fonction de leur dose la plus récente d'un corticostéroïde en inhalation et ils étaient au courant du traitement qu'ils recevaient. Les patients utilisant un corticostéroïde en inhalation à une dose moyenne ont reçu Zenhale à la dose de 200 µg-10 µg deux fois par jour ou 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 ont reçu Zenhale à la dose de 400 µg-10 µg deux fois par jour ou l'association de fluticasone et de salmétérol à raison de 500 µg-50 µg deux fois par jour. L'étude a duré 52 semaines.
- Dans l'étude 4334 sur 781 patients, les participants ont reçu un de quatre traitements (tous administrés deux fois par jour) : Zenhale 200 µg-10 µg, mométasone 200 µg, formotérol 10 µg ou le placebo (soit un inhalateur ne contenant aucun médicament actif), pendant 26 semaines. Les participants et les médecins traitant ignoraient le médicament pris par le patient.
- Dans l'étude 4073 sur 746 patients, les participants ont reçu un de quatre traitements (tous administrés deux fois par jour) : Zenhale 100 µg-10 µg, mométasone 100 µg, formotérol 10 µg ou le placebo, pendant 26 semaines. Les participants et les médecins traitant ignoraient le médicament pris par le patient.

---

### **Recommandation en langage clair**

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

À l'exception de l'étude 4139, les études ont prévu une période de traitement de deux à trois semaines durant laquelle les patients ont pris le mométasone seul avant de recevoir le traitement pour l'étude. Toutes les études ont autorisé l'utilisation d'un agoniste bêta d'action brève au besoin (par ex. Ventolin). Toutefois, l'utilisation d'un corticostéroïde (par voie orale ou par injection) a été un motif d'arrêt de la participation de certains patients des études.

La portée de l'étude 4705 est limitée en raison de son arrêt prématuré. Dans l'étude 4139, près de 15 % des patients ont arrêté l'étude, quel que soit le traitement reçu. Dans les études contre placebo, environ 29 % des patients ont arrêté leur participation à l'étude, et ce taux est plus élevé dans les groupes du placebo que dans les groupes de Zenhale dans les études 4334 et 4073 (39 % contre 18 % et 38 % contre 20 % respectivement).

### **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 (soit d'aggravement), les symptômes de l'asthme, la qualité de vie, l'utilisation des médicaments prévus pour un usage ponctuel (soit l'utilisation d'autres traitements si le médicament à l'étude ne fonctionne pas) et les résultats des tests de la fonction pulmonaire.

- Le principal objectif de l'étude 4705 a été de voir la variation au niveau de la fonction pulmonaire par rapport au départ telle que mesurée par le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS). Zenhale serait non inférieur à l'association de fluticasone et de salmétérol au niveau de l'amélioration du VEMS si la variation moyenne du VEMS avec Zenhale n'est pas plus 1,5 L par heure en moins que le moyen pour les patients sous l'association de fluticasone et de salmétérol.
- L'étude 4139 a porté sur l'innocuité et l'objectif principal a été de mesurer la fréquence des effets indésirables.
- Les objectifs principaux des études 4334 et 4073 ont été de mesurer la durée avant la première exacerbation d'asthme et l'amélioration au niveau de la fonction pulmonaire, telle que mesurée par le VEMS.

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 pour le patient va de 0,5 à 1,0.

### **Résultats**

Le Comité s'est attardé à la comparaison entre Zenhale 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 traitement de l'asthme par un bêta-agoniste à longue durée d'action seul est déconseillé pour des motifs de sécurité.

### **Efficacité théorique ou efficacité clinique**

- Dans les études 4705 et 4139, Zenhale a permis quasiment la même amélioration de la fonction pulmonaire que l'association fluticasone-salmétérol. Dans l'étude 4705, Zenhale ne s'est pas montré inférieur à l'association fluticasone-salmétérol sur la foi de la variation de la

---

## Recommandation en langage clair

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

VEMS par rapport au départ. Les deux études 4334 et 4073 ont montré que Zenhale permet une amélioration du VEMS plus importante que le placebo.

- Le pourcentage de participants traversant un épisode d'exacerbation grave de leur asthme a été environ le même, quel que soit le traitement, soit Zenhale ou l'association fluticasone-salmétérol dans l'étude 4705 (respectivement 19,4 % et 16,5 %) et dans l'étude 4139 (pour les groupes de traitement à dose moyenne et à 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 a été plus basse dans les groupes sous Zenhale que dans le groupe du placebo.
- Il n'y a pas de différence en matière de qualité de vie entre Zenhale et l'association fluticasone-salmétérol, comme en fait foi le questionnaire AQLQ(S), dans l'étude 4705. Les études 4334 et 4073 révèlent que Zenhale s'accompagne d'une amélioration de la qualité de vie plus importante comparativement à celle que procure le placebo, selon le questionnaire AQLQ(S) ; l'importance de cette différence pour le patient 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 entre Zenhale et l'association 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 le groupe de l'association fluticasone-salmétérol que dans le groupe sous Zenhale de l'étude 4705. Dans l'étude 4139, la diminution de l'utilisation des médicaments prévus pour un usage ponctuel est également plus grande dans les deux groupes traités par l'association fluticasone-salmétérol que dans les groupes sous Zenhale à dose moyenne et à dose élevée, mais la différence entre les deux traitements est si minime qu'elle pourrait être le fruit du hasard.

### **Effets néfastes (innocuité et tolérance)**

- Sur le plan de la fréquence des effets indésirables graves ou des effets indésirables en général, il n'y a pas une grande différence entre Zenhale et l'association fluticasone-salmétérol ou entre Zenhale et le placebo dans les études examinées.

### **Coût et rentabilité**

Le fabricant a présenté de l'information économique afin de comparer Zenhale aux associations fluticasone-salmétérol et budésonide-formotérol (appelée aussi Symbicort) et elle repose sur l'hypothèse voulant que ces traitements soient d'égale efficacité et que leurs effets néfastes soient comparables. Le fabricant se fonde sur deux études (4705 et 4139) comparant Zenhale à l'association fluticasone-salmétérol pour appuyer son hypothèse. En l'absence d'études de comparaison directe entre Zenhale et l'association budésonide-formotérol, le fabricant a regroupé des données provenant d'un certain nombre d'études 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'études comparant directement Zenhale et l'association budésonide-formotérol.

Selon les doses d'entretien recommandées, le coût journalier de Zenhale (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, Zenhale coûte plus cher que les médicaments employés seuls.

---

### **Recommandation en langage clair**

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

### 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 (Zenhale). Étant donné les inquiétudes que suscite l'emploi des bêta-agonistes à longue durée d'action dans le traitement de l'asthme, le Comité se dit préoccupé du fait que l'efficacité et l'innocuité de Zenhale, comparativement à un corticostéroïde en inhalation commercialisé au Canada en monothérapie, n'ont pas été démontrées.

### Membres du CCCEM :

Les D<sup>s</sup> 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

---

### Recommandation en langage clair

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

### À propos du présent document :

La présente version en langage clair de la recommandation finale au sujet du médicament examiné, formulée par le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM), s'inspire de la version technique de la recommandation.

Avant de formuler sa recommandation, le CCCEM a pris en considération les données probantes cliniques et pharmacoéconomiques les plus concluantes, disponibles alors. Les professionnels de la santé et les personnes désirant obtenir de l'information détaillée sont priés de se reporter à la version technique qui paraît dans la [base de données sur les médicaments du PCEM](http://www.acmts.ca/fr) sur le site Web de l'ACMTS (<http://www.acmts.ca/fr>).

### À propos du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM)

Le CCCEM relève de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Il est composé d'experts dans le domaine de l'évaluation des médicaments et de représentants du public. Il formule des recommandations sur la pertinence d'inscrire ou non les médicaments examinés sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance-médicaments publics participants; il n'en demeure pas moins que ce sont les régimes d'assurance-médicaments qui prennent les décisions à ce sujet.

La recommandation du Comité, de couvrir ou non le médicament, repose sur l'examen, éclairé par des données probantes, de l'efficacité clinique et de la sûreté du médicament, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options de traitement disponibles. Le PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou d'une société pharmaceutique.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels.

*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.*

---

### Recommandation en langage clair

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

page 6 sur 6