

ZENHALE^{MC} – Asthme

FÉVRIER 2012

Marque de commerce : Zenhale

Dénomination commune : Furoate de mométasone/fumarate de formotérol

Fabricant : Merck

Forme : Aérosol oral

Teneurs : 50 mcg - 5 mcg, 100 mcg - 5 mcg et 200 mcg - 5 mcg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Zenhale^{MC} est une association à doses fixes pour inhalation orale qui combine un corticostéroïde, la mométasone, et un agoniste β_2 à longue durée d'action (BALA), le formotérol. Il est indiqué « dans le traitement d'entretien de l'asthme, chez les adultes et les enfants âgés de 12 ans ou plus présentant une maladie obstructive réversible des voies respiratoires pour qui l'utilisation de médicaments préventifs ne permet pas de maîtriser adéquatement l'asthme ». À la section régulière des listes, on trouve des corticostéroïdes et des BALA, dont le formotérol, à prendre par inhalation. Toutefois, la mométasone pour inhalation orale n'est pas inscrite aux listes. Deux associations d'un corticostéroïde et d'un BALA inhalés se trouvent à la section des médicaments d'exception (Advair^{MC}, Symbicort^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Zenhale^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du formotérol (BALA) a été reconnue lors des travaux antérieurs. Afin d'apprécier la valeur thérapeutique de Zenhale^{MC}, l'INESSS a retenu l'étude de Nathan (2010), de Weinstein (2010) ainsi qu'une comparaison mixte non publiée. L'étude de Bernstein (2010) présentée sous la forme d'une affiche lors du congrès de 2010 de la Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology s'ajoute à l'évaluation.

L'étude de Nathan est un essai à répartition aléatoire, à double insu, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Zenhale^{MC} chez 781 personnes asthmatiques non contrôlées avec un corticostéroïde inhalé de puissance modérée (mométasone 200 mcg deux fois par jour). Les sujets sont répartis dans l'un des quatre groupes suivants : Zenhale^{MC} 100 mcg - 5 mcg, mométasone 100 mcg, formotérol 5 mcg ou un placebo. Tous ces médicaments sont administrés à raison de deux inhalations deux fois par jour. L'usage d'un corticostéroïde oral ou d'un agoniste β_2 à courte action (BACA) est permis à titre de médicament de secours. Les exacerbations sont définies par l'utilisation de corticostéroïdes systémiques ou l'augmentation de leur dose sur une période minimale de trois jours. Les résultats à 26 semaines concernant la comparaison avec le placebo sont :

- la proportion de personnes présentant des exacerbations est de 30,4 % avec Zenhale^{MC}, comparativement à 55,6 % avec le placebo ($p < 0,001$);
- le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) à la 12^e semaine est augmenté, par rapport aux valeurs de base, de 11,7 % avec Zenhale^{MC} comparativement à 3,9 % avec le placebo ($p < 0,001$);

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- la proportion de personnes présentant des effets indésirables est de 9 % avec Zenhale^{MC}, de 6 % avec la mométasone, de 5 % avec le formotérol et de 8 % avec le placebo.

Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique, mais sa courte durée limite sa portée. Les résultats montrent que Zenhale^{MC} à raison de deux inhalations de 100 mcg - 5 mcg administré deux fois par jour procure une diminution des exacerbations ainsi qu'une amélioration de la fonction respiratoire par rapport au placebo. Ces résultats sont jugés modestes, mais ils sont cliniquement significatifs. La comparaison avec la mométasone seule n'est pas retenue, car ce corticostéroïde n'a jamais fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS. Quant à la comparaison avec le formotérol, celle-ci n'est pas retenue puisqu'il n'est pas indiqué de traiter l'asthme uniquement avec un BALA. De plus, cette étude ne permet pas de comparer l'efficacité et l'innocuité de la mométasone en inhalation orale à celles d'un autre corticostéroïde inscrit aux listes de médicaments pour le traitement de l'asthme.

L'étude de Weinstein est un essai à répartition aléatoire, à double insu, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Zenhale^{MC} 200 mcg - 5 mcg à raison de deux inhalations deux fois par jour à celles de la mométasone 400 mcg administrée deux fois par jour chez 728 personnes asthmatiques non contrôlées avec un corticostéroïde inhalé de puissance élevée. Le résultat principal de cette étude montre qu'à 12 semaines Zenhale^{MC} 200 mcg - 5 mcg est cliniquement plus efficace que la mométasone pour améliorer la fonction respiratoire.

L'étude de Bernstein (2010), présentée sous la forme d'une affiche, est un essai clinique à répartition aléatoire, de non-infériorité qui compare l'efficacité de Zenhale^{MC} à celle d'Advair^{MC} chez 722 personnes asthmatiques. Les résultats de cette étude ne peuvent être appréciés, car l'information présentée est insuffisante pour en tirer des conclusions.

Finalement, une revue systématique combinée à une analyse basée sur une comparaison indirecte des modalités thérapeutiques mixtes, non publiée, a été analysée. Elle a pour objectif de comparer l'efficacité de Zenhale^{MC} à celle des autres produits d'associations utilisés pour le traitement de l'asthme, soit Advair^{MC} et Symbicort^{MC}. Les données d'efficacité proviennent de [REDACTED]. Elles concernent l'évaluation des produits combinés et de leurs constituants utilisés seuls. Les paramètres d'efficacité faisant l'objet de la comparaison sont le nombre de jours sans symptôme et le débit expiratoire de pointe. L'approche méthodologique est jugée adéquate, mais la conduite de cette analyse présente plusieurs limites, dont entre autres :

- l'absence d'utilisation des paramètres d'efficacité primaires habituels, soit la diminution des exacerbations et l'effet sur le VEMS;
- la différence de gravité et d'autres caractéristiques des populations asthmatiques incluses dans les différents essais;
- l'incertitude concernant l'équivalence des doses quotidiennes de mométasone comparativement à celles des autres corticostéroïdes inhalés;
- la présence de nombreuses études [REDACTED];
- la présence d'études [REDACTED].

Ainsi, en raison des points mentionnés ci-dessus, les conclusions de l'analyse ne sont pas retenues.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

En conclusion, les données à 6 mois montrent que Zenhale^{MC} à raison de deux inhalations de 100 mcg - 5 mcg administré deux fois par jour est cliniquement plus efficace qu'un placebo pour diminuer les exacerbations ainsi que pour améliorer la fonction respiratoire. Zenhale^{MC} 200 mcg - 5 mcg administré à raison de deux inhalations deux fois par jour est cliniquement plus efficace que la mométasone 400 mcg administrée deux fois par jour pour améliorer la fonction respiratoire. Des résultats d'au moins 12 mois seraient pertinents pour l'évaluation puisqu'il est établi que la fréquence des exacerbations varie selon les saisons. L'efficacité de Zenhale^{MC} à raison de deux inhalations de 50 mcg - 5 mcg administré deux fois par jour reste à établir. De plus, la mométasone seule n'a jamais fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS pour le traitement de l'asthme. Finalement, étant donné le manque d'information sur les analyses comparant Zenhale^{MC} à un comparateur actif, l'efficacité relative ne peut être appréciée.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Zenhale^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bernstein DI, Murphy KR et Nolte H.** Présentation par affiche. Non-inferiority efficacy comparison of mometasone Furoate/Formoterol Combination versus fluticasone propionate/salmeterol combination therapies in subjects with persistent asthma. *Allergy, asthma and clinical immunology* 2010;6(suppl 2):33.
- **Nathan RA, Nolte H, Pearlman DS, et coll.** Twenty-six-week efficacy and safety study of mometasone furoate/formoterol 200/10 mcg combination treatment in persistent asthmatics previously uncontrolled on medium-dose inhaled corticosteroids. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31(4):269-79.
- **Weinstein SF, Corren J, Murphy K, et coll.** Twelve-week efficacy and safety study of mometasone furoate/formoterol 200/10 mcg and 400/10 mcg combination treatments in patients with persistent asthma previously receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31(4):280-9.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).