

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

9 novembre 2016

*fumarate de formotérol***FORMOAIR 12 microgrammes, solution pour inhalation en flacon pressurisé**

Flacon de 100 doses (CIP : 34009 369 512 6 6)

Laboratoire CHIESI SA

Code ATC	<b>R03AC13 (Agonistes sélectifs bêta-2-adrénergiques)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b>Traitement symptomatique continu de l'asthme persistant, modéré à sévère, chez les patients nécessitant la prise quotidienne de bronchodilatateurs ; en association avec un traitement anti-inflammatoire continu (glucocorticoïde inhalés et/ou oraux). La corticothérapie associée devra être maintenue en prises régulières.</b> <b>Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	Date initiale (procédure reconnaissance mutuelle) : 26/08/2005
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 R Système respiratoire R03 Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes R03A Adrénergiques pour inhalation R03AC Agonistes sélectifs bêta-2-adrénergiques R03AC13 Formotérol

## 02 CONTEXTE

---

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 14/06/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 29 février 2012, la Commission a considéré que le SMR de FORMOAIR était important dans l'ensemble des indications de son AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement symptomatique continu de l'asthme persistant, modéré à sévère, chez les patients nécessitant la prise quotidienne de bronchodilatateurs ; en association avec un traitement anti-inflammatoire continu (glucocorticoïde inhalés et/ou oraux). La corticothérapie associée devra être maintenue en prises régulières.

Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Aucune nouvelle donnée publiée depuis le précédent renouvellement d'inscription ne modifie l'évaluation de l'efficacité du formotérol dans le traitement de l'asthme et de la BPCO.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

Aucune nouvelle donnée ne modifie le profil de tolérance connu du formotérol.

## 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2016), les spécialités inhalées de formotérol ont fait l'objet de 481 516 prescriptions.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

### 4.4.1 Asthme

Selon les recommandations GINA de 2016<sup>1</sup>, les bronchodilatateurs béta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA) en association aux corticoïdes inhalés (CI) restent un traitement de référence de l'asthme. Ils sont recommandés en traitement de fond de l'asthme modéré et sévère (stades 3, 4 et 5 d'escalade thérapeutique de la classification GINA).

### 4.4.2 Broncho-pneumopathie chronique obstructive

Selon les recommandations françaises SPLF de 2009<sup>2</sup> et les recommandations internationales GOLD de 2015<sup>3</sup>, les LABA restent comme les autres bronchodilatateurs LA le traitement symptomatique de référence de la BPCO à partir du stade modéré de la maladie.

---

<sup>1</sup> *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, Global Initiative for Asthma (GINA) 2016.

<sup>2</sup> Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandation pour la pratique clinique : prise en charge de la BPCO (mise à jour 2009). *Revue des maladies respiratoires* 2010;27:522-48.

<sup>3</sup> Management and prevention of COPD. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Updated 2015.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 29 février 2012 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

#### 5.1.1 Asthme

- ▶ L'asthme se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation de la qualité de vie. Il peut exceptionnellement engager le pronostic vital.
- ▶ Le formotérol entre dans le cadre du traitement symptomatique de l'obstruction bronchique chez les patients asthmatiques.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables du formotérol en association avec un corticoïde inhalé, dans ces indications, est important.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.

#### 5.1.2 BPCO

- ▶ La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables du formotérol est moyen.
- ▶ Le formotérol entre dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO et n'a pas d'impact sur le déclin à long terme de la fonction pulmonaire.
- ▶ Le formotérol est un traitement de première intention chez les patients dont la gêne respiratoire est devenue permanente.
- ▶ Le traitement par cette spécialité doit être poursuivi uniquement si le patient en ressent un bénéfice.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FORMOAIR reste important dans les indications de l'AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

#### ▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29 février 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 14 juin 2006 (JO du 14 juin 2006).

**ATIMOS 12 microgrammes, solution pour inhalation en flacon pressurisé**  
**Flacon de 100 doses (CIP : 369 514-9)**

**FORMOAIR 12 microgrammes, solution pour inhalation en flacon pressurisé**  
**Flacon de 100 doses (CIP : 369 512-6)**

**Laboratoire CHIESI SA**

fumarate de formotérol

Code ATC : R03AC13 (ANTIASTHMATIQUE AGONISTES SELECTIFS BETA 2 ADRENERGIQUES)  
Liste I

Date de l'AMM : 26/08/2005

Date des rectificatifs d'AMM : 01/10/2007 (extension d'indication au traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive)

**Motif de la demande** : Renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

### **Indications thérapeutiques :**

« Traitement symptomatique continu de l'asthme persistant, modéré à sévère, chez les patients nécessitant la prise quotidienne de bronchodilatateurs ; en association avec un traitement anti-inflammatoire continu (glucocorticoïde inhalés et/ou oraux). La corticothérapie associée devra être maintenue en prises régulières.

Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive. »

**Posologie** : cf RCP

### Données d'utilisation :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2011) :

FORMOAIR 12 µg/dose a fait l'objet de 43.000 prescriptions. Cette spécialité est trop peu prescrite pour faire l'analyse qualitative des données.

ATIMOS 12 µg/dose est commercialisé depuis le 9 mai 2011.

### Analyse des données disponibles :

Dans l'asthme, de nouvelles données cliniques d'efficacité<sup>1-8</sup> et de tolérance<sup>9-15</sup> issues de la littérature sont disponibles. Ces données confirment l'efficacité du formotérol et son intérêt dans le traitement de fond de l'asthme persistant modéré à sévère en association avec les corticoïdes inhalés par rapport aux corticoïdes inhalés seuls. Elles ont montré que l'association aux corticoïdes inhalés permettait de réduire le risque de mortalité observé avec les bêta-2 agonistes de longue durée d'action utilisés en monothérapie.

Dans la BPCO, de nouvelles données d'efficacité<sup>16-18</sup> et de tolérance<sup>19</sup> issues de la littérature sont disponibles. Ces données ne modifient pas le profil d'efficacité et de tolérance connu du formotérol dans cette indication, notamment pour ce qui est de la tolérance cardiovasculaire, similaire à celle des autres bronchodilatateurs de longue durée d'action.

Des données de pharmacovigilance ont été fournies (PSUR couvrant la période du 25 novembre 2009 au 15 octobre 2010).

Les données acquises de la science sur l'asthme et la BPCO et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>20, 21</sup>.

Au total, ces données ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence.

### Réévaluation du service médical rendu :

#### ▪ ASTHME

L'asthme se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation de la qualité de vie. Il peut exceptionnellement engager le pronostic vital.

Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement symptomatique de l'obstruction bronchique chez les patients asthmatiques.

Le rapport efficacité/effets indésirables du formotérol en association avec un corticoïde inhalé, dans cette indication, est important.

Le formotérol est un traitement bronchodilatateur continu des patients atteints d'asthme modéré à sévère lorsque la corticothérapie inhalée à dose optimale ne permet pas d'obtenir un contrôle acceptable de l'asthme et ce malgré la prise répétée de bêta-2 agonistes de courte durée d'action. Le formotérol est un traitement de seconde intention qui doit toujours être utilisé en association à un corticoïde inhalé.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par ATIMOS 12 µg/dose et FORMOAIR 12 µg/dose, solutions pour inhalation en flacon pressurisé, **reste important dans cette indication.**

#### ▪ BPCO

La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.

Le rapport efficacité/effets indésirables du formotérol est moyen.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO et n'ont pas d'impact sur le déclin à long terme de la fonction pulmonaire.

Ces spécialités sont des traitements de première intention chez les patients dont la gêne respiratoire est devenue permanente.

Le traitement par ces spécialités doit être poursuivi uniquement si le patient en ressent un bénéfice.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par ATIMOS 12 µg/dose et FORMOAIR 12 µg/dose, solutions pour inhalation en flacon pressurisé, **reste important dans cette indication.**

**Recommandations de la Commission de la transparence :**

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65 %

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 Walters EH, Gibson PG, Lasserson TJ, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic asthma in adults and children where background therapy contains varied or no inhaled corticosteroid. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD001385.
- 2 Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Apr 14;(4):CD005533.
- 3 Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 May 12;(5):CD005535.
- 4 Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May 11;(5):CD003137.
- 5 Tee AK, Koh MS, Gibson PG, Lasserson TJ, Wilson AJ, Irving LB. Long-acting beta2-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD001281.
- 6 Welsh EJ, Cates CJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Sep 8;(9):CD008418.
- 7 O'Byrne PM, Naya IP, Kallen A, Postma DS, Barnes PJ. Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled beta2-agonists in achieving asthma control. *Chest.* 2008 Dec;134(6):1192-9.
- 8 Frois C, Wu EQ, Ray S, Colice GL. Inhaled corticosteroids or long-acting beta-agonists alone or in fixed-dose combinations in asthma treatment: a systematic review of fluticasone/budesonide and formoterol/salmeterol. *Clin Ther.* 2009 Dec;31(12):2779-803.
- 9 Wolfe J, LaForce C, Friedman B, Sokol W, Till D, Cioppa GD, Van As A. Formoterol, 24 [mu]g bid, and Serious Asthma Exacerbations\*: Similar Rates Compared With Formoterol, 12 [mu]g bid, With and Without Extra Doses Taken on Demand, and Placebo. *Chest.* 2006 Jan;129(1):27-38.
- 10 Sears MR, Ottosson A, Radner F, Suissa S. Long-acting beta-agonists: a review of formoterol safety data from asthma clinical trials. *Eur Respir J.* 2009 Jan;33(1):21-32.
- 11 Price JF, Radner F, Lenney W, Lindberg, B. Safety of formoterol in children and adolescents: experience from asthma clinical trials. *Arch Dis Child.* 2010 Dec;95(12):1047-53.
- 12 Nelson H, Bonuccelli C, Radner F, Ottosson A, Carroll K, Andersson T, LaForce C. Safety of formoterol in patients with asthma: Combined analysis of data from double-blind, randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Feb;125(2):390-396.
- 13 Kemp J, Armstrong L, Wan Y, Alagappan VK, Ohlssen D, Pascoe S. Safety of formoterol in adults and children with asthma: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011 Jul;107(1):71-8.
- 14 Rodrigo GJ, Moral VP, Marcos LG, Castro-Rodriguez JA. Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009 Feb;22(1):9-19.
- 15 Salpeter SR, Wall AJ, Buckley NS. Long-acting beta-agonists with and without inhaled corticosteroids and catastrophic asthma events. *Am J Med.* 2010 Apr;123(4):322-8.e2.

- 16 Jones PW, Mahler DA, Gale R, Owen R, Kramer B. Profiling the effects of indacaterol on dyspnoea and health status in patients with COPD. *Respir Med.* 2011 Jun;105(6):892-9..
- 17 Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, Bleasdale P, Owen R, Higgins M, Kramer B. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax.* 2010 Jun;65(6):473-9.
- 18 Calverley PM, Kuna P, Monsó E, Costantini M, Petruzzelli S, Sergio F, Varoli G, Papi A, Brusasco V. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomised controlled trial. *Respir Med.* 2010 Dec;104(12):1858-68.
- 19 Worth H, Chung KF, Felser JM, Hu H, Rueegg P. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir Med.* 2011 Apr;105(4):571-9.
- 20 Global Initiative for Asthma (Gina). Pocket guide for asthma management and prevention. A pocket guide for physicians and nurses. Updated 2010.
- 21 SPLF. Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la BPCO (mise à jour 2009). Texte long – Argumentaire. *Revue des maladies respiratoires* Juin 2010, volume 27 Supplément 1.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

6 février 2008

**FORMOAIR 12 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé  
Flacon pressurisé de 100 doses (CIP: 369 512-6)**

**Laboratoire CHIESI S.A.**

formotérol (fumarate de) dihydrate

Liste I

Date de l'AMM : 26 août 2005

Modification de l'AMM : 1<sup>er</sup> octobre 2007 (extension d'indication à la BPCO)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivité dans l'extension d'indication « traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive »

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

formotérol (fumarate de) dihydrate

### 1.2. Indication

- « Traitement symptomatique continu de l'asthme persistant, modéré à sévère, chez les patients nécessitant la prise quotidienne de bronchodilatateurs ; en association avec un traitement anti-inflammatoire continu (glucocorticoïdes inhalés et/ou oraux).

La corticothérapie associée devra être maintenue en prises régulières. »

- « **Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive.** »

### 1.3. Posologie

La posologie est fonction de la sévérité de la maladie

#### Posologie dans le traitement de l'asthme :

Adultes (y compris les sujets âgés) et adolescents âgés de 12 ans et plus :

Dose usuelle : une bouffée matin et soir (soit 24 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté par jour). Dans les cas sévères : jusqu'à deux bouffées matin et soir au maximum (soit 48 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté par jour). La dose journalière maximale est de 4 bouffées (48 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté).

#### Bronchopneumopathie chronique obstructive :

Adulte (âgés de 18 ans et plus) :

La dose usuelle est de 1 inhalation 2 fois par jour (1 inhalation le matin et 1 inhalation le soir, soit 24 microgrammes de fumarate de formotérol par jour). En traitement continu, la dose journalière ne doit pas dépasser 2 inhalations. Si besoin, des inhalations supplémentaires peuvent néanmoins être prises occasionnellement pour soulager les symptômes, sans toutefois dépasser une dose totale maximum de 4 inhalations par jour (traitement continu et inhalations supplémentaires comprises). Ne pas dépasser plus de 2 inhalations à chaque prise.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2008)

R : Système respiratoire  
R03 : Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes  
R03A : Adrénergiques pour inhalation  
R03AC : Agonistes sélectifs beta-2 adrénergiques  
R03AC13 : Formotérol

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1. Médicaments strictement comparables

Bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de longue durée d'action, sous forme inhalée ayant les indications :

- traitement symptomatique continu de l'asthme
- traitement symptomatique continu de la BPCO.

formotérol : FORADIL 12 µg  
 OXIS TURBUHALER 12 µg par dose (non commercialisé)

salmétérol : SEREVENT 25 µg par dose  
 SEREVENT DISKUS 50 µg par dose, poudre pour inhalation  
 SISEROL 25 µg par dose (non commercialisé)  
 SISEROL DISKUS 50 µg par dose (non commercialisé)

Dans le cadre des bronchopneumopathies obstructives autres que l'asthme, le libellé de l'indication de FORADIL n'est pas complètement superposable à celui des autres spécialités : « traitement symptomatique continu de l'asthme et des autres bronchopneumopathies obstructives réversibles ».

### 2.2.2. Médicaments non strictement comparables

Bronchodilatateurs de longue durée d'action en association avec un corticoïde :

formotérol + budésonide : SYMBICORT TURBUHALER 200 et 400 µg par dose  
 salmétérol + fluticasone : SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose

Dans le cadre de l'indication relative à la BPCO :

- l'indication de SYMBICORT TURBUHALER 200 et 400 µg par dose dans la BPCO est limitée au traitement symptomatique des formes sévères (VEMS < 50 % de la valeur théorique) chez les patients présentant des antécédents d'exacerbations répétées, et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par un bronchodilatateur de longue durée d'action.
- l'indication de SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose dans la BPCO est limitée au traitement symptomatique des patients dont le VEMS (mesuré avant administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 60 % de la valeur théorique et présentant des antécédents d'exacerbations répétées, et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des spécialités à base de bronchodilatateurs de courte durée d'action (bêta-2 agonistes et anticholinergiques seuls ou en association), des spécialités non inhalées à base de bêta-2 agonistes de longue durée d'action et des spécialités comportant des méthylxanthines (théophyllines).

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

Dans une étude d'une durée de 12 semaines (randomisée, en double-aveugle), chez 457 patients atteints de BPCO stable ( $40 \leq \text{VEMS pré-bronchodilatateur} \leq 70$  % et  $\geq 900$  mL et réversibilité du VEMS  $\leq 12\%$ ), le formotérol en solution en flacon pressurisé (FORMOAIR) a été non-inférieur au formotérol en poudre pour inhalation (FORADIL) sur le VEMS mesuré 12 heures après la prise (AUC).

### **3.2. Tolérance**

Le profil de tolérance de FORMOAIR a été similaire à celui de FORADIL. Aucune mention spécifique aux patients traités pour une BPCO n'a été apportée au paragraphe « Effets indésirables » du RCP.

## **4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO et n'a pas d'impact sur le déclin à long terme de la fonction pulmonaire.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par la BPCO est majeur. La sous-population constituée par les patients pouvant bénéficier d'un traitement par FORMOAIR représente un fardeau important.

L'amélioration de la prise en charge de la BPCO constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorités du GTNDO<sup>1</sup>). Toutefois, pour la prise en charge symptomatique de la BPCO, le besoin thérapeutique est couvert par les thérapeutiques à visée symptomatique existantes.

Au vu des données des essais cliniques et compte tenu des alternatives disponibles, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité ou de qualité de vie pour cette spécialité.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité FORMOAIR.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Cette spécialité est un traitement de première intention chez les patients dont la gêne respiratoire est devenue permanente malgré le recours, de façon pluriquotidienne, aux bronchodilatateurs de courte durée d'action.

Le traitement symptomatique continu par formotérol ne doit être poursuivi que si les symptômes sont améliorés. Il n'existe pas de recommandations pour une utilisation du formotérol en traitement des symptômes aigus.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par FORMOAIR 12 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé est important.

### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

FORMOAIR 12 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action disponibles dans cette indication.

---

<sup>1</sup> Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Aucun médicament ne permet de prévenir l'évolution à long terme de la BPCO vers l'insuffisance respiratoire chronique. En dehors des exacerbations, les médicaments utilisés visent à diminuer les symptômes et à réduire la fréquence et la gravité des complications.

Les bronchodilatateurs, pris à la demande ou en continu, constituent le principal traitement symptomatique de la BPCO. Il s'agit essentiellement des bêta-2 agonistes et des anticholinergiques, disponibles sous forme inhalée. Les théophyllines peuvent être employées si le patient a du mal à utiliser les bronchodilatateurs inhalés ou si ces derniers améliorent insuffisamment la dyspnée ; leur utilisation est limitée par l'étroitesse de leur marge thérapeutique.

Les bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action (bêta-2 agonistes ou anticholinergiques), pris à la demande, sont recommandés en première intention.

Les bronchodilatateurs LA sont recommandés lorsqu'un traitement symptomatique continu est nécessaire, c'est-à-dire lorsque la dyspnée persiste malgré l'utilisation d'un bronchodilatateur de courte durée d'action plusieurs fois par jour.

Deux bêta-2 agonistes LA, formotérol et salmétérol, sont disponibles. Ils ont démontré un avantage par rapport au placebo.

Le tiotropium (anticholinergique de longue durée d'action) a démontré un avantage par rapport au placebo et à l'ipratropium (anticholinergique de courte durée d'action) mais, comparé aux bêta-2 agonistes LA, les différences observées n'ont pas été cliniquement pertinentes.

Ces trois médicaments entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO en première intention.

Les corticoïdes inhalés ne peuvent être employés que conjointement à un bronchodilatateur LA. L'indication de l'association formotérol/budésonide est limitée au traitement symptomatique des patients atteints de BPCO sévère, c'est-à-dire avec un VEMS < 50% de sa valeur théorique et en présence d'exacerbations répétées malgré un traitement bronchodilatateur continu.

L'indication de l'association salmétérol/fluticasone est limitée aux patients dont le VEMS (mesuré avant administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 60 % de la valeur théorique) et présentant des antécédents d'exacerbations répétées, et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.

Le traitement par bronchodilatateur LA ou par une association bronchodilatateur LA et corticoïde inhalé est purement symptomatique. Il ne devra donc être poursuivi que si un bénéfice est observé sur les symptômes.

Les corticoïdes par voie générale ne sont pas recommandés.

L'oxygénothérapie est réservée aux patients ayant une hypoxémie diurne ( $\text{PaO}_2 \leq 55$  mm Hg), à distance d'un épisode aigu et malgré un traitement optimal.

### **4.4. Population cible**

D'après les données épidémiologiques françaises disponibles, environ 3,5 millions de personnes seraient atteintes de bronchite chronique avec une évolution vers une BPCO dans un tiers des cas. Par conséquent, dans cette indication, la population cible peut être estimée à environ 1.150.000 patients.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication.

##### 4.5.1. Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

##### 4.5.2. Taux de remboursement

65%.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

15 février 2006

**FORMOAIR 12 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé  
Flacon pressurisé de 100 doses (CIP: 369 512-6)**

**Laboratoire CHIESI S.A.**

formotérol (fumarate de) dihydrate

Liste I

Date de l'AMM : 26/08/2005

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

formotérol (fumarate de) dihydrate

### 1.2. Originalité

Il s'agit du premier formotérol disponible sous forme de solution pour inhalation en flacon pressurisé en alternative aux formes poudre pour inhalation.

### 1.3. Indications

Traitement symptomatique continu de l'asthme persistant, modéré à sévère, chez les patients nécessitant la prise quotidienne de bronchodilatateurs ; en association avec un traitement anti-inflammatoire continu (glucocorticoïdes inhalés et/ou oraux).

La corticothérapie associée devra être maintenue en prises régulières.

### 1.4. Posologie

La posologie est fonction de la sévérité de la maladie.

#### **Posologie dans le traitement de l'asthme**

*Adultes (y compris les sujets âgés) et adolescents âgés de 12 ans et plus :*

Dose usuelle : une bouffée matin et soir (soit 24 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté par jour).

Dans les cas sévères ; jusqu'à deux bouffées matin et soir au maximum (soit 48 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté par jour).

La dose journalière maximale est de 4 bouffées (48 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté).

Le médicament ne devra pas être utilisé plus de 3 mois après la date de dispensation au patient par le pharmacien (voir rubrique 6.4).

Bien que Formoair agisse rapidement, c'est un bronchodilatateur inhalé de longue durée d'action et il doit, par conséquent, être réservé au traitement régulier continu.

Formoair ne constitue pas le traitement de la crise d'asthme aiguë.

Pour le traitement des crises aiguës d'asthme, il est recommandé d'avoir recours à un bronchodilatateur  $\beta_2$  mimétique par voie inhalée de courte durée d'action.

Les patients devront être avertis de ne pas arrêter ou modifier leur corticothérapie lors de l'instauration du traitement par Formoair.

La persistance ou l'augmentation des symptômes ou leur contrôle insuffisant avec les doses recommandées de Formoair témoignent d'une instabilité de la maladie sous jacente.

#### **Insuffisance hépatique et rénale**

Il n'a pas été réalisée d'étude clinique dans ces populations, néanmoins, les données existantes ne suggèrent pas la nécessité d'un ajustement de la posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2006)

R : SYSTEME RESPIRATOIRE  
R03 : MÉDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES  
AÉRIENNES  
R03A : ADRENERGIQUES POUR INHALATION  
R03AC : AGONISTES SELECTIFS BETA 2 ADRENERGIQUES  
R03AC13 : Formotérol

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1. Médicaments de comparaison

Bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de longue durée d'action, sous forme inhalée, associés ou non à un corticoïde, ayant les indications :

- Bronchodilatateurs de longue durée d'action :
  - formotérol : FORADIL 12 µg/dose  
OXIS TURBUHALER 12 µg/dose (non commercialisé)
  - salmétérol : SEREVENT 25 µg par dose  
SEREVENT DISKUS 50 µg par dose, poudre pour inhalation  
SISEROL 25 µg par dose (non commercialisé)  
SISEROL DISKUS 50 µg par dose (non commercialisé)
- Bronchodilatateurs de longue durée d'action en association avec un corticoïde :
  - formotérol + budésonide : SYMBICORT TURBUHALER 200 et 400 µg par dose
  - salmétérol + fluticasone : SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose

#### 2.2.2. Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement :

FORADIL 12 µg/dose

Le plus économique en coût de traitement :

SEREVENT 25 µg/dose

Le dernier inscrit :

OXIS TURBUHALER 12 µg/dose (JO du 31 mai 2005)

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres bronchodilatateurs de longue durée d'action non inhalé.

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

Dans une étude pivot d'une durée de 12 semaines (en double-aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo), chez 448 patients atteints de d'asthme persistant modéré à sévère, le formotérol en solution en flacon pressurisé (FORMOAIR) a été non-inférieur au formotérol en poudre pour inhalation (FORADIL) sur le débit expiratoire de pointe du matin.

### 3.2. Effets indésirables/Sécurité

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés (>1/100, <1/10) ont été des palpitations, des tremblement, des céphalées et des toux.

Les effets indésirables peu fréquemment rapportés (>1/1000, <1/100) ont été : tachycardie, tachyarythmie, nausées, dysgueusie, augmentation de l'insulinémie, du taux sanguin d'acides gras libres et du taux sanguin de cétones, hypokaliémie, hyperglycémie, crampes musculaires, myalgies, agitation, sensations vertigineuses, irritation de la gorge, prurit, exanthème, hyperhydrose.

Tremblements, nausées, dysgueusie, irritation de la gorge, hyperhydrose, agitation, céphalées, sensations vertigineuses et crampes musculaires peuvent disparaître spontanément au bout de 1 à 2 semaines de traitement.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

L'asthme se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation de la qualité de vie. Il peut exceptionnellement engager le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre du traitement symptomatique de l'obstruction bronchique chez les patients asthmatiques.

Le rapport efficacité / effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention réservé aux patients atteints d'asthme persistant modéré à sévère, insuffisamment contrôlé par une corticothérapie inhalée à la dose optimale et chez qui la prise d'un bêta-2 stimulant inhalé d'action brève à la demande reste pluriquotidienne ou en cas de symptômes nocturnes.

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu par FORMOAIR 12 µg/dose est important.

#### 4.2. Amélioration du service médical rendu

FORMOAIR 12 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à FORADIL 12 µg, poudre pour inhalation.

#### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

➤ Stratégie thérapeutique.

- Le traitement de l'**asthme intermittent** ne requiert la prise de β-2 stimulants d'action brève inhalés que lorsqu'une gêne respiratoire apparaît.
  
- Le traitement de l'**asthme persistant** est fonction du stade :  
Un traitement de fond est associé au traitement des symptômes (β-2 stimulants d'action brève inhalés à la demande) :
  - (i) **asthme léger** : traitement anti-inflammatoire quotidien par corticothérapie inhalée à faible dose.
  
  - (ii) **asthme modéré** :
    - il faut, dans un premier temps, augmenter la posologie des corticoïdes inhalés afin de contrôler au mieux la composante inflammatoire.
    - dans un second temps, lorsque la consommation de β-2 stimulants d'action brève est pluriquotidienne ou lorsqu'il existe des symptômes nocturnes, il est recommandé d'associer un bronchodilatateur d'action prolongée (β-2 stimulant inhalé d'action prolongée ou β-2 stimulant oral à libération prolongée) et éventuellement théophylline à libération prolongée.  
Les β-2 stimulants d'action prolongée ne doivent être utilisés qu'après optimisation de la corticothérapie inhalée, et conjointement à celle-ci. En effet, lorsqu'un β-2 stimulant d'action prolongée est administré seul, son effet bronchodilatateur peut diminuer, en termes de durée d'action et/ou d'efficacité (tachyphylaxie).
  
  - (iii) **asthme sévère** : il nécessite le plus souvent l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée, de bronchodilatateurs d'action prolongée (β-2 stimulants inhalés d'action prolongée, théophyllines à libération prolongée ou β-2 stimulant oral à libération prolongée, voire d'un anticholinergique), et d'une corticothérapie orale. Il faut, à ce stade, différencier les cures courtes (6 à 8 jours) de corticoïdes oraux de la corticothérapie orale continue qui ne doit jamais être poursuivie sans procéder à des tentatives régulières visant à en réduire le niveau ou à la supprimer. Le but de l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée et de bronchodilatateurs d'action prolongée est de retarder ou réduire le recours à une corticothérapie orale continue minimale.  
Chez les patients atteints d'asthme persistant sévère allergique (confirmé par dosage d'IgE), mal contrôlé par les traitements habituels, corticoïde inhalé à forte dose et β2 agoniste de longue durée d'action, le traitement additionnel par omalizumab (anti IgE) peut être une alternative à la corticothérapie orale.

➤ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

FORMOAIR 12 µg par dose a pour principe actif le formotérol, un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action. Cette spécialité doit être utilisée chez des patients atteints d'asthme persistant modéré à sévère, insuffisamment contrôlés par une

corticothérapie inhalée à la dose optimale et chez qui la prise d'un bêta-2 stimulant inhalé d'action brève à la demande est pluriquotidienne ou en cas de symptômes nocturnes.

Cette spécialité ne constitue pas une alternative aux bêta-2 agonistes de courte durée d'action utilisés en cas de crise. Les patients doivent continuer à prendre leur traitement anti-inflammatoire après l'introduction de FORMOAIR, même lorsque les symptômes s'atténuent. La persistance des symptômes ou la nécessité d'une augmentation du traitement bêta-2 agoniste traduisent une aggravation de l'état clinique sous-jacent, ce qui doit conduire à une réévaluation du traitement anti-asthmatique.

Le traitement ne doit pas être débuté pendant une exacerbation. En cas de crise aiguë, il convient d'utiliser un bêta-2 agoniste de courte durée d'action.

#### **4.4. Population cible**

Selon l'enquête du CREDES « L'asthme en France selon les stades de sévérité » (1998), la prévalence de l'asthme dans la population générale est de 5,8 %, ce qui représente environ 3,4 millions de patients si l'on extrapole à la population française (INED 2004). Toujours selon cette enquête, 50 % de ces patients présenteraient un asthme persistant modéré à sévère.

Par conséquent, la population cible de FORMOAIR 12 g/dose dans cette indication peut être estimée à environ 1,7 million de patients.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65 %