

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
17 février 2016*****dipropionate de béclométasone, fumarate de formotérol dihydraté*****INNOVAIR NEXTHALER 100/6 µg par dose, poudre pour inhalation**

Boîte de 1 inhalateur de 120 doses (CIP : 34009 266 362 1 0)

**FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg par dose, poudre pour inhalation**

Boîte de 1 inhalateur de 120 doses (CIP : 34009 266 328 8 5)

Laboratoire CHIESI

Code ATC	<b>R03AK08 (adrénergique en association à un corticoïde pour les syndromes obstructifs des voies aériennes)</b>
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« Traitement symptomatique de la BPCO sévère (VEMS &lt; 50 % de la valeur théorique) chez des patients ayant des antécédents d'exacerbations répétées et présentant des symptômes respiratoires significatifs persistant malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale : 06/05/2013 (procédure décentralisée) Extension d'indication dans la BPCO : 24/11/2015	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	R	Système respiratoire
	R03	Médicaments pour les syndromes obstructifs
	R03A	Adrénérgiques pour inhalation
	R03AK	Adrénérgiques en association à des corticoïdes ou d'autres médicaments, sauf les anticholinergiques
	R03AK08	Formotérol

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités. INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER ont les mêmes principes actifs et les mêmes indications que les spécialités INNOVAIR et FORMODUAL présentées en spray.

Lors de l'examen du 17/12/2014, la Commission de la transparence avait considéré que le service médical rendu par INNOVAIR et FORMODUAL dans la BPCO était modéré.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

### « Asthme

INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER est indiqué en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande ».
- ou
- chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Note : INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER ne correspond pas au traitement adapté de la crise d'asthme aiguë. »

### **Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)**

**Traitement symptomatique de la BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) chez des patients ayant des antécédents d'exacerbations répétées et présentant des symptômes respiratoires significatifs persistant malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action. »**

## 04 POSOLOGIE

---

### « Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Posologie recommandée chez l'adulte à partir de 18 ans : 2 inhalations 2 fois par jour

#### Populations spécifiques :

Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les sujets âgés.

Il n'existe pas de donnée concernant l'emploi de INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 5.2<sup>1</sup>). »

## 05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 05.1 Médicaments

Il s'agit des associations fixes inhalées associant un bêta-2 agoniste de longue durée d'action à un corticoïde ayant une AMM dans la BPCO (voir tableau 1).

### 05.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

#### ► Conclusion

**Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.**

---

<sup>1</sup> Du RCP

**Tableau 1** : Associations fixes inhalées de bêta-2 agoniste de longue durée d'action et de corticoïde inhalé ayant une AMM dans la BPCO.

Spécialité Laboratoire	DCI	Indications dans la BPCO	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/ non
<b>SERETIDE DISKUS</b> 500/50 µg/dose  <i>GlaxoSmithKline</i>	Salmétérol propionate de fluticasone,	Traitement symptomatique de la BPCO chez les 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.	18/07/2012 (RI)	Modéré	Sans objet	Oui
<b>SYMBICORT TURBUHALER</b> 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose,  <i>AstraZeneca</i>	Formotérol, budésonide	Traitement symptomatique de la BPCO sévère (VEMS < 50% de la valeur théorique) chez les patients présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action.	18/07/2012 (RI)	Modéré	Sans objet	Oui
<b>RELVAR ELLIPTA</b> 92/22 µg,  <i>GlaxoSmithKline</i>	Vilantérol, Furoate de fluticasone	RELVAR ELLIPTA est indiqué en traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.	17/12/2014	Modéré	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste longue durée d'action dans le traitement symptomatique continu de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.	Oui
<b>DUORESP SPIROMAX</b>  <i>Teva Santé</i>	Formotérol, budésonide	Traitement symptomatique des patients présentant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.	04/03/2015	Modéré	DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg et 320/9 µg, poudre pour inhalation, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SYMBICORT TURBUHALER dans la prise en charge de l'asthme persistant et de la BPCO sévère chez l'adulte.	Non rembour- sable à ce jour

## 06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

L'AMM d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER dans la BPCO a été obtenue sur la base de la directive de l'Union européenne « CPMP/EWP/4151/00 rev. 1, 22 Janvier 2009 » précisant les exigences en matière de documentation clinique pour les produits inhalés par voie orale, y compris les exigences en matière de démonstration de l'équivalence thérapeutique entre deux produits inhalés pour une utilisation dans le traitement de l'asthme et de la BPCO chez les adultes et pour une utilisation dans le traitement de l'asthme chez les enfants et les adolescents.

Ainsi, INNOVAIR/FORMODUAL Spray ayant été approuvé dans les indications asthme et BPCO et INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER ayant démontré son équivalence thérapeutique dans l'asthme, des données in vitro (étude montrant que la dose délivrée et la dose de particules fines sont indépendantes du débit inspiratoire, quel que soit le stade de BPCO) ont permis d'obtenir l'indication BPCO pour INNOVAIR NEXTHALER.

En parallèle, 2 études de phases II ont été réalisées :

- l'étude CP01 réalisée chez 72 patients a montré que le profil de l'inspiration à travers le dispositif NEXTHALER chez les patients atteints de BPCO, quel que soit le niveau de sévérité, permet l'administration de la dose recommandée.
- l'étude CP02 réalisée chez 49 patients atteint de BPCO a montré que le profil de tolérance cardiovasculaire d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER aux doses thérapeutiques est comparable à celui de la formulation INNOVAIR/FORMODUAL Spray déjà approuvé.

## 07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de BPCO doit comporter une évaluation du stade de sévérité de la BPCO fondée sur les symptômes (toux chronique, dyspnée à l'effort, production d'expectorations purulentes, exacerbations) et l'état fonctionnel respiratoire.

L'arrêt du tabac est la seule mesure susceptible de ralentir le déclin du VEMS. La vaccination antigrippale est préconisée. La réadaptation à l'effort et la kinésithérapie respiratoire contribuent à l'amélioration des symptômes, de la qualité de vie et de la participation aux activités quotidiennes mais aucun médicament ne prévient l'évolution de la BPCO vers l'insuffisance respiratoire chronique.

La prise en charge médicamenteuse de la BPCO, en dehors des exacerbations, se fait par paliers en fonction du stade de sévérité et de la réponse au traitement. Les médicaments utilisés visent à diminuer les symptômes et à réduire la fréquence et la gravité des exacerbations.

Selon la SPLF (2009)<sup>2</sup>, en cas de bronchite chronique simple, aucun médicament n'est nécessaire.

Chez les patients ayant une BPCO légère (stade I) qui ne sont pas quotidiennement gênés par une dyspnée, l'utilisation à la demande de bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action est généralement suffisante.

---

<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

Chez les patients ayant une BPCO modérée (stade II) à très sévère (stade IV) dont la dyspnée gêne les activités quotidiennes, l'utilisation d'un traitement symptomatique continu par bronchodilatateur de longue durée d'action (LA), bêta-2 agonistes ou anticholinergiques, doit être proposée. Trois bêta-2 agonistes LA (formotérol, salmétérol, indacatérol) et deux anticholinergiques LA (tiotropium et glycopyrronium) ont une AMM dans le traitement symptomatique continu de la BPCO. Leur efficacité n'est pas différente. Par ailleurs, l'acélinium, autre anticholinergique LA a également une AMM dans cette indication mais la Commission de la transparence a estimé que sa place dans la stratégie thérapeutique ne pouvait être définie (absence de comparaison à un autre bronchodilatateur LA). Chez les patients de stade II au stade IV qui reçoivent un traitement symptomatique continu par bronchodilatateur LA, le traitement est complété en cas d'accès dyspnéique par un bronchodilatateur de courte durée d'action à la demande.

En cas de réponse insuffisante à un bronchodilatateur LA, l'association d'un bêta-2 agoniste LA et d'un anticholinergique LA peut apporter un bénéfice supplémentaire, après vérification du bon usage du système d'inhalation.

Dans les recommandations GOLD (2011<sup>3</sup>), l'association d'un bêta-2 agoniste LA à un anticholinergique LA est un traitement de seconde ligne à tous les stades de la maladie (stades I à IV), la première ligne de traitement de chaque stade tenant compte à la fois du niveau de risque d'exacerbation et de l'importance des symptômes (voir le détail dans les recommandations).

Les corticoïdes inhalés ne sont recommandés (SPLF 2009<sup>2</sup> et GOLD 2011<sup>3</sup>) que conjointement à un bronchodilatateur LA chez des patients avec un VEMS < 50 %<sup>4</sup> de la valeur théorique et des exacerbations répétées soit aux stades sévère (stade III) à très sévère (stade IV). En France, seuls des corticoïdes inhalés en association fixe avec un bêta-2 agoniste LA ont une AMM dans cette indication. Ces associations fixes n'ont pas démontré d'effet sur la mortalité (toutes causes confondues) et augmentent le risque d'infections respiratoires basses, en particulier de pneumonies.

Le traitement inhalé par bronchodilatateur LA seul ou associé à un corticoïde inhalé ne doit être poursuivi que si un bénéfice sur les symptômes est observé.

Les corticoïdes par voie générale ne sont pas recommandés.

La théophylline per os à action prolongée, dont l'utilisation est limitée par l'étroitesse de sa marge thérapeutique, n'est proposée que si le patient a du mal à utiliser les bronchodilatateurs inhalés ou si ces derniers améliorent insuffisamment la dyspnée.

---

<sup>3</sup> Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease :  
[http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2011\\_Feb21.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf).

<sup>4</sup> Indication pour un VEMS < 60 % de la valeur théorique pour l'association salmétérol/fluticasone (cf AMM)

## 08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

### 08.1 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.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ▶ INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose, poudre pour inhalation est un traitement symptomatique des patients ayant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques sous forme d'association fixe inhalée de corticoïde et de bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

#### ▶ Intérêt de santé publique :

La BPCO est une maladie dont la prévalence est élevée, responsable d'une morbidité importante (handicap, exacerbations, complications, co-morbidités), d'une mortalité, d'une altération marquée de la qualité de vie des patients et de recours aux soins importants et croissants qui en font une priorité pour la santé publique. Par ailleurs, il persiste un sous-diagnostic important en France.

En termes de Santé Publique, le poids induit par la BPCO est donc majeur.

L'amélioration de la prise en charge de la BPCO constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 75 de la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique visant à réduire les limitations fonctionnelles et les restrictions d'activité et des conséquences sur la qualité de vie, Programme d'actions en faveur de la BPCO 2005 – 2010, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques, Plan de prévention par la réduction de l'exposition au tabagisme).

Compte tenu de l'absence de démonstration d'un impact sur des critères de santé publique tels que les exacerbations, les hospitalisations et la mortalité, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité ou de qualité de vie d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER par rapport aux thérapeutiques existantes.

En conséquence, INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER n'est pas susceptible d'avoir d'impact sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg, poudre pour inhalation est modéré dans le traitement symptomatique des patients ayant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement symptomatique des patients ayant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.**

► Taux de remboursement proposé : 30 %

## 08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose, poudre pour inhalation, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé.**

## 08.3 Population cible

La population cible d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose dans son extension d'indication est définie par les patients adultes atteints de BPCO sévère avec antécédents d'exacerbations insuffisamment contrôlées par un bronchodilatateur de longue durée d'action en monothérapie.

Les données épidémiologiques sur la prévalence de la BPCO sont peu nombreuses. Elle a été estimée à 7,5 % dans une étude réalisée dans une population de plus de 40 ans venant consulter dans un centre d'examen de santé dans un cadre préventif<sup>5</sup>, ce qui, rapporté à la population française âgée de plus de 40 ans (données INED 2015) représente 2 470 000 patients atteints de BPCO.

Selon les données épidémiologiques européennes<sup>6,7,8</sup>, la prévalence de la BPCO en fonction du stade de sévérité peut être estimée à environ 40 % pour les stades légers, 45 % pour les stades modérés et 15 % pour les stades sévères. Les stades sévères représenteraient donc 370 500 patients.

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer la prévalence des patients atteints de BPCO sévère insuffisamment contrôlée par un bronchodilatateur de longue durée d'action en monothérapie.

## 09 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

---

<sup>5</sup> Fuhrman C, Delmas MC, pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. Épidémiologie descriptive de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France. Rev Mal Respir 2010;27:160-8.

<sup>6</sup> BEH – Roche – BPCO n°27 – 28 juillet 2007

<sup>7</sup> Hoogendorn et al. Severity distribution of COPD in Dutch general practice. Respir Med 2006;100:3-6

<sup>8</sup> Pena et al. IBERPOC multicenterepidemiological study. CHEST 2000;118:981-9

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 septembre 2013

*L'avis adopté par la Commission de la transparence  
le 4 septembre 2013 a fait l'objet d'une audition le 20 novembre 2013.*

### INNOVAIR NEXTHALER 100/6 µg par dose, poudre pour inhalation

Boîte de 1 inhalateur de 120 doses (CIP : 34009 266 362 1 0)

### FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg par dose, poudre pour inhalation

Boîte de 1 inhalateur de 120 doses (CIP : 34009 266 328 8 5)

Laboratoire CHIESI

DCI	Dipropionate de béclométhasone / fumarate de formotérol
Code ATC (2013)	R03AK07 (adrénergique en association à un corticoïde pour les syndromes obstructifs des voies aériennes)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste(s) concernée(s)	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	<p>« INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER est indiqué en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande ».</li> <li>ou</li> <li>▪ chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. »</li> </ul>

<b>SMR</b>	<b>Le SMR est important.</b>
<b>ASMR</b>	<b>Les spécialités INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg par dose, poudre pour inhalation n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux spécialités INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg par dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé et aux autres associations fixes corticoïde + bêta-2 agoniste de longue durée d'action dans le traitement continu de l'asthme persistant.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p><b>Ces spécialités sont des traitements de seconde intention dans le traitement continu de l'asthme persistant modéré à sévère :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β<sub>2</sub>-agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande ».</b></li> </ul> <p><b>Ou</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par β<sub>2</sub>-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.</b></li> </ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	6 mai 2013 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2013	
	R	Système respiratoire
	R03	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
	R03A	Adrénérgiques pour inhalation
	R03AK	Adrénérgiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
	R03AK07	formotérol

## 02 CONTEXTE

---

INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER est une nouvelle forme pharmaceutique de l'association fixe béclométasone/formotérol présentée en poudre pour inhalation. Sa formulation permet, comme celle de INNOVAIR/FORMODUAL, l'obtention d'une poudre de granulométrie extrafine. Ainsi, 100 µg de béclométasone en poudre « extrafine » administrée par INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER correspondent à 250 µg de béclométasone d'une formulation « non-extrafine ».

NEXTHALER est un dispositif d'inhalation multidose muni d'un compteur de doses. Il est autodéclenché par l'inspiration permettant la délivrance du produit indépendamment du débit inspiratoire, dans l'intervalle des débits que la population des patients concernés peut atteindre avec l'inhalateur.

## 03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

---

« INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER est indiqué en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande ».

ou

- chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Note : INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER ne correspond pas au traitement adapté de la crise d'asthme aiguë. »

## 04 POSOLOGIE

---

« Voie inhalée

La posologie d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER est individuelle et doit être ajustée en fonction de la sévérité de la maladie, que ce soit à l'initiation ou pendant les phases d'adaptation du traitement. Si le dosage disponible de l'association fixe ne permet pas d'ajuster la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état clinique du patient, bêta-2 agonistes et corticostéroïdes devront être administrés individuellement.

Compte tenu de sa distribution en particules ultrafines, un ajustement de la posologie peut être nécessaire lorsqu'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER est initié en remplacement d'une spécialité délivrant des particules ultrafines. Un ajustement de la posologie n'apparaît pas nécessaire lors du remplacement d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER solution pour inhalation en flacon pressurisé, par INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER, poudre pour inhalation.

### **Posologies recommandées chez l'adulte âgé de 18 ans et plus :**

Une à deux inhalations deux fois par jour.

La dose journalière maximale est de 4 inhalations par jour.

### **Posologies recommandées chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans :**

La sécurité et l'efficacité d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Il n'existe pas de données avec INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER chez l'enfant de moins de 12 ans. Les données actuellement disponibles chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans sont résumées dans les rubriques 4.8 et 5.1<sup>1</sup>, mais elles sont insuffisantes pour établir les recommandations relatives à la posologie adaptée.

Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage prescrit est adapté pour un traitement optimal du patient. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale permettant d'obtenir le contrôle des symptômes. Lorsque celui-ci est obtenu avec la posologie minimale recommandée d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER, l'administration d'un corticoïde seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace.

Les patients devront être informés de la nécessité de poursuivre le traitement de façon régulière et quotidienne, même si la symptomatologie a régressé.

### **Populations spécifiques :**

Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les sujets âgés.

Il n'existe pas de donnée concernant l'emploi d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 5.2<sup>2</sup>). »

---

<sup>1</sup> Rubriques du RCP : « Effets indésirables » et « Propriétés pharmacodynamiques »

<sup>2</sup> Rubrique du RCP : « Propriétés pharmacocinétiques »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

Le traitement de l'**asthme intermittent** requiert seulement la prise de bêta-2 agonistes de courte durée d'action inhalés 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 (bêta-2 agonistes de courte durée d'action inhalés à la demande) :

### **Asthme léger :**

Traitement anti-inflammatoire quotidien par corticothérapie inhalée à faible dose. Le montélukast peut être utilisé en traitement additif à la corticothérapie inhalée lorsque celle-ci ne suffit pas à contrôler les symptômes d'asthme ou en monothérapie comme alternative aux corticoïdes inhalés à faibles doses chez les patients sans antécédent récent de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale, et dont l'incapacité à adhérer à un traitement par corticoïde inhalé est démontrée.

### **Asthme modéré :**

- Augmentation de la dose de corticoïde inhalé afin de contrôler au mieux la composante inflammatoire
- Ou association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action, au montélukast ou à la théophylline à libération prolongée. Les bêta-2 agonistes de longue durée d'action ne doivent être prescrits que conjointement à la corticothérapie inhalée.

### **Asthme sévère :**

Le traitement de fond nécessite le plus souvent l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée, de bronchodilatateurs d'action prolongée (bêta-2 agoniste de longue durée d'action, théophylline à libération prolongée, voir un anticholinergique), et d'une corticothérapie orale. Il faut à ce stade différencier les cures courtes de corticoïdes oraux (6 à 8 jours) et la corticothérapie orale continue qui ne doit jamais être poursuivie sans que le médecin ne procède 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 au minimum le recours à une corticothérapie orale continue.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 06.1 Médicaments

Les médicaments strictement comparables à INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER sont les autres associations fixes corticoïdes / bêta-2 agoniste de longue durée d'action ayant les mêmes indications dans le traitement de l'asthme persistant.

béclométasone / formotérol : INNOVAIR et FORMODUAL 100/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé.

fluticasone / salmétérol : SERETIDE 50/25 µg, 125/25 µg et 250/25 µg par dose, suspension pour inhalation  
SERETIDE DISKUS 100/50 µg, 250/50 µg et 500/50 µg par dose, poudre pour inhalation

budésonide / formotérol : SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg, 200/6 µg et 400/12 µg par dose, poudre pour inhalation

Le service médical rendu par l'ensemble de ces spécialités est important.

Dans les mêmes indications, les spécialités inhalées à base de corticoïde ou de bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action administrées de façon concomitante peuvent être utilisées.

## 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

### ► Conclusion

**Les comparateurs les plus pertinents sont les spécialités INNOVAIR et FORMODUAL 100/6 µg par dose en solution pour inhalation en flacon pressurisé.**

## 07 INFORMATIONS INTERNATIONALES SUR LE MEDICAMENT

---

Notifications nationales en cours en Autriche, Allemagne, Grèce, Hongrie, Italie, Pays-Bas, Pologne, Slovaquie, Slovénie et Espagne.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

### 08.1 Efficacité

L'évaluation de l'efficacité clinique d'INNOVAIR repose principalement sur une étude de non-infériorité ayant comparé pendant 3 mois l'association fixe béclométasone/formotérol 100/6 µg par dose délivré à l'aide du dispositif NEXHALER (INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER) à la même association formulée en spray (INNOVAIR/FORMODUAL) chez des patients âgés de 12 ans et plus atteints d'asthme persistant modéré à sévère. Dans cette étude, les médicaments ont été administrés à raison de 1 inhalation x 2 par jour et 2 inhalations x 2 par jour.

Une étude complémentaire randomisée, en double aveugle a comparé pendant 8 semaines ces mêmes associations à la seule posologie de 1 inhalation x 2 par jour.

#### **Etude pivot de non-infériorité versus INNOVAIR/FORMODUAL (étude CT02) :**

L'objectif principal de cette étude, randomisée en double aveugle, double placebo, était de démontrer la non-infériorité de la forme poudre pour inhalation par rapport à la forme spray pour l'association fixe béclométasone/formotérol 100/6 µg par dose selon 2 posologies, 1 ou 2 inhalations 2 fois par jour pendant 12 semaines, en termes de variation du VEMS matinal pré-dose à 12 semaines.

Les patients inclus avaient un asthme persistant modéré à sévère, insuffisamment contrôlé dans les 2 semaines précédant l'inclusion malgré un traitement par corticoïde inhalé (< 2000 µg équivalent béclométasone en monothérapie, caractérisé par :

- volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) < 80 % de la valeur théorique
- 1 ou plusieurs symptômes :
- symptômes dans la journée > 2 fois/semaine
  - toute limitation d'activité
  - besoin de médicament de secours > 2 fois/semaine
  - score ACQ<sup>3</sup> > 1,5

---

<sup>3</sup> Asthma Control Questionnaire : comporte 7 questions (5 symptômes, VEMS en % de la valeur théorique et consommation de bronchodilatateur de secours) dont les réponses sont cotées de 0 à 6 (aggravation

- capacité inspiratoire  $\geq 40$  L/min.

Le critère de jugement principal était la variation du VEMS matinal pré-dose à 12 semaines par rapport à la valeur initiale.

Il pouvait être conclu à la non-infériorité de la forme poudre par rapport à la forme spray si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC<sub>95%</sub>) était supérieur au seuil de non-infériorité de -0,2 L. Les hypothèses de non-infériorité devaient être démontrées pour chacune des posologies.

### Résultats :

Un total de 696 patients a été randomisé. Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes : ils étaient âgés de 40 ans en moyenne, avaient un VEMS moyen de 2,1 L et une capacité vitale forcée (CVF) moyenne de 2,9 L.

Après 12 semaines, une augmentation du VEMS cliniquement significative (300 mL à 470 mL) a été observée dans tous les groupes. La non-infériorité de la forme poudre pour inhalation à la forme spray a été démontrée pour chacune des deux posologies étudiées avec une borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> de la différence entre les traitements supérieure au seuil de non-infériorité de -0,2 L (voir tableau 1).

**Tableau 1** : Variation moyenne du VEMS matinal pré-dose (population PP)

Association béclométasone / formotérol 100/6 µg par dose	Variation du VEMS matinal pré-dose (L) à 12 semaines	Différence entre les groupes	IC <sub>95%</sub>
<b>1 inhalation x 2 / jour</b>			
Poudre pour inhalation (n = 159)	0,30 ± 0,41	-0,104 ± 0,048	[-0,199 ; -0,009]
Spray (n = 154)	0,40 ± 0,50		
<b>2 inhalations x 2 / jour</b>			
Poudre pour inhalation (n = 161)	0,39 ± 0,42	-0,082 ± 0,048	[-0,176 ; 0,011]
Spray (n = 158)	0,47 ± 0,46		

### Etude complémentaire de non-infériorité versus INNOVAIR/FORMODUAL à posologie faible (étude CT03) :

L'objectif principal de cette étude, randomisée en double aveugle, était de démontrer la non-infériorité de la forme poudre pour inhalation par rapport à la forme spray de l'association fixe béclométasone/formotérol 100/6 µg par dose à la posologie d'1 inhalation 2 fois par jour pendant 2 mois en termes de variation du débit expiratoire de pointe (DEP). Cette étude comportait également un bras béclométasone 100 µg, 1 inhalation matin et soir (étude avec triple placebo).

Les patients inclus étaient des adultes asthmatiques depuis plus de 6 mois, ayant un asthme réversible (variation du VEMS  $\geq 12$  % et  $\geq 200$  mL 30 min après l'inhalation de 400 µg de salbutamol), contrôlé sous traitement, ayant les caractéristiques suivantes :

- VEMS  $> 80$  % de la valeur théorique
- score ACQ  $< 1,25$
- traitement par corticoïde inhalé à la dose moyenne ( $< 1000$  µg d'équivalent béclométasone) ou une faible dose d'association fixe corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action telle que fluticasone/salmétérol 500/100 µg /jour
- capacité inspiratoire  $\geq 40$  L/min.

Le critère de jugement principal était la variation moyenne du DEP à 8 semaines par rapport à la valeur initiale.

maximale). Le score total correspond à la moyenne des scores individuels. L'asthme est considéré contrôlé lorsque le score ACQ est  $< 1$ , entre 0,75 et 1,25 l'asthme est contrôlé ou pratiquement contrôlé. La différence minimale cliniquement pertinente est de 0,5.

Il pouvait être conclu à la non-infériorité de la forme poudre par rapport à la forme spray si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC<sub>95%</sub>) était supérieure ou égale au seuil de non-infériorité de -15 L/min.

### **Résultats :**

Un total de 755 patients a été randomisé. Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes : ils étaient âgés de 44 ans en moyenne, avaient un VEMS moyen de 3 L et une CVF moyenne de 4 L.

Après 8 semaines, la variation du DEP par rapport à la valeur initiale a été 1,96 L/min avec la forme poudre, de 3,85 L/min avec la forme spray de l'association béclométasone/formotérol et de -7,99 L/min avec la béclométasone (population PP).

La différence entre la forme poudre et la forme spray a été de -1,89 L/min avec un IC<sub>95%</sub> = [-6,82 ; 3,03]. La non-infériorité de la forme poudre par rapport à la forme spray est démontrée dans la mesure où la borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> de la différence entre les traitements est supérieure au seuil de non-infériorité pré-défini (-15 L/min).

La forme poudre et la forme spray de l'association béclométasone/formotérol ont été supérieures à la béclométasone seule en termes de variation du DEP matinal pré-dose avec une différence de 9,95 L/min avec la forme poudre et de 11,84 L/min avec la forme spray (p < 0,001), toutefois ces différences ne sont pas cliniquement pertinentes.

## **08.2 Tolérance/Effets indésirables**

Mentions du RCP :

Dans les études cliniques avec INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER, l'effet indésirable le plus fréquent lié au traitement a été un tremblement des extrémités, effet connu du formotérol. Dans une étude de 12 semaines, ils ont été observés avec la posologie la plus élevée (2 inhalations 2 fois/jour), ils sont apparus plus fréquemment au début du traitement et ont été d'intensité légère.

Les autres effets indésirables spécifiques du formotérol (peu fréquents :  $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$ ) ont été : céphalée, tachycardie, bradycardie sinusale, angine de poitrine, ischémie myocardique et allongement de l'intervalle QTc.

Les effets indésirables spécifiques de la béclométasone (peu fréquents :  $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$ ) ont été : rhinopharyngite, candidose buccale, dysphonie, irritation de la gorge, irritabilité, diminution du cortisol libre urinaire, diminution du cortisol sanguin, augmentation de la glycémie.

Les autres effets indésirables connus de la béclométasone mais non observés au cours des études avec INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER sont : infections buccales fongiques, syndrome de Cushing, symptômes cushingoïdes, freination surrénalienne, diminution de la densité minérale osseuse, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, cataracte et glaucome.

Les autres effets indésirables connus des bêta-2 agonistes tel que le formotérol sont : palpitations, fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachyarythmie et hypokaliémie potentiellement grave. Des cas d'insomnie, de sensations vertigineuses, d'agitation et d'anxiété ont occasionnellement été rapportés au cours du traitement par formotérol inhalé. Il peut induire également des crampes musculaires et une myalgie.

Des réactions d'hypersensibilité telles que rash, urticaire, prurit, érythème et œdème des yeux, du visage, des lèvres et de la gorge (angio-œdème) ont également été rapportées.

Comme avec les autres traitements par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut survenir, avec une aggravation immédiate du sifflement, de la toux et un essoufflement après l'administration de la dose.

Dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », il est rappelé que ces produits doivent être administrés avec précaution en cas de :

- antécédents cardiaques ;
- thyrotoxicose, diabète, phéochromocytome et hypokaliémie non traitée ;
- tuberculose évolutive ou quiescente et d'infection virale ou fongique des voies respiratoires.

Lorsqu'ils sont utilisés pendant longtemps à fortes doses, les corticoïdes inhalés peuvent induire des effets systémiques tels que : syndrome de Cushing symptômes cushingoïdes, freination surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte, glaucome. Par conséquent, il est important d'examiner le patient régulièrement et de réduire la dose de corticoïde inhalé jusqu'à la dose minimale efficace pour le traitement de l'asthme.

## 08.3 Résumé & discussion

L'association béclométasone/formotérol 100/6 µg par dose en poudre pour inhalation a été comparée à la même association en spray dans deux études de non-infériorité randomisées en double aveugle chez des patients dont l'asthme n'était pas contrôlé (dans l'étude pivot) et contrôlé (dans l'étude complémentaire).

Dans l'étude pivot, d'une durée de 12 semaines, les deux présentations ont été comparées avec 2 schémas posologiques différents : 1 ou 2 inhalations 2 fois par jour. Les patients inclus (n = 696), âgés de 12 ans et plus, avaient un asthme persistant modéré à sévère, insuffisamment contrôlé dans les 2 semaines précédant l'inclusion malgré un traitement par corticoïde inhalé (< 2000 µg équivalent béclométasone en monothérapie).

Après 12 semaines, une augmentation du VEMS cliniquement significative (300 mL à 470 mL) a été observée dans tous les groupes. La non-infériorité de la forme poudre pour inhalation à la forme spray en termes de variation du VEMS a été démontrée pour les deux posologies étudiées avec une borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> de la différence entre les traitements supérieure au seuil de non-infériorité de -0,2 L

Dans une étude complémentaire, d'une durée de 8 semaines, les deux présentations ont été comparées avec le schéma posologique faible dose (1 inhalation 2 fois par jour) et versus la béclométasone seule (100 µg, 1 inhalation 2 fois par jour). Les patients inclus (n = 755) étaient des adultes asthmatiques depuis plus de 6 mois, ayant un asthme réversible (variation du VEMS ≥ 12 % et ≥ 200 mL 30 min après l'inhalation de 400 µg de salbutamol), contrôlé sous traitement par corticoïde inhalé à dose moyenne ou par une association fixe corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

Après 8 semaines, la variation du DEP par rapport à la valeur initiale a été 1,96 L/min avec la forme poudre, de 3,85 L/min avec la forme spray de l'association béclométasone/formotérol et de -7,99 L.min avec la béclométasone (population PP).

La différence entre la forme poudre et la forme spray a été de -1,89 L/min, la non-infériorité de la forme poudre par rapport à la forme spray étant démontrée dans la mesure où la borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> = [-6,82 ; 9,03] de la différence entre les traitements est supérieure au seuil de non-infériorité pré-défini (-15 L/min).

La forme poudre et la forme spray de l'association béclométasone/formotérol ont été supérieures à la béclométasone seule en termes de variation du DEP matinal pré-dose avec une différence de 9,95 L/min avec la forme poudre et de 11,84 L/min avec la forme spray (p 0,001), toutefois ces différences ne sont pas cliniquement pertinentes.

Les événements indésirables imputables au traitement ont été peu fréquents au cours des études cliniques quels que soient les groupes considérés, toutefois, il est rappelé dans les mentions du RCP, les effets indésirables connus, en particulier systémiques, de la béclométasone et du formotérol.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu de la béclométasone et du formotérol.

Il est rappelé que ces produits doivent être administrés avec précaution en cas de :

- antécédents cardiaques ;
- thyrotoxicose, diabète, phéochromocytome et hypokaliémie non traitée ;
- tuberculose évolutive ou quiescente et d'infection virale ou fongique des voies respiratoires.

Lorsqu'ils sont utilisés pendant longtemps à fortes doses, les corticoïdes inhalés peuvent induire des effets systémiques tels que : syndrome de Cushing symptômes cushingoïdes, freination surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte, glaucome. Par conséquent, il est important d'examiner le patient régulièrement et de réduire la dose de corticoïde inhalé jusqu'à la dose minimale efficace pour le traitement de l'asthme.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg par dose est un traitement de seconde intention dans le traitement de fond des patients atteints d'asthme persistant pour lesquels l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde à un broncho-dilatateur de longue durée d'action est justifiée, c'est-à-dire :

- chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée à la demande  
ou
- chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 010.1 Service Médical Rendu

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

▮ Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement de fond des patients atteints d'asthme persistant modéré à sévère.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

▮ Il existe des alternatives.

▮ Il s'agit d'un traitement de seconde intention. Il devra être instauré :

- chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée à la dose optimale et la prise d'un bêta-2 agoniste inhalé d'action brève à la demande,
- ou chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

▮ Intérêt de santé publique :

Les spécialités INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 106/6 µg/dose ne sont pas susceptibles de présenter un intérêt de santé publique compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes et de l'absence d'impact populationnel supplémentaire sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins..) par rapport à la prise en charge actuelle de la l'asthme persistant.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg par dose, poudre pour inhalation est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg par dose, poudre pour inhalation n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg par dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé et aux autres associations fixes corticoïde + bêta-2 agoniste de longue durée d'action dans le traitement continu de l'asthme persistant.

## 010.3 Population cible

La population cible de INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg par dose est définie par les patients adultes atteints d'asthme persistant modéré à sévère.

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, rapporté à la population française, représente environ 3,8 millions de patients (INED 2012).

Toujours selon cette enquête, 50 % de ces patients auraient un asthme persistant et 21 % un asthme persistant modéré à sévère, ce qui représente une population de 798.000 patients.

INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER étant indiqué uniquement chez l'adulte, sa population cible peut être estimée à 615.000 patients.

# 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

## ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.