

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

17 décembre 2014

**INNOVAIR 100/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé**

Boîte de 120 doses (CIP : 34009 381 412 8 3)

**FORMODUAL 100/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé**

Boîte de 120 doses (CIP : 34009 381 211 2 4)

Laboratoire CHIESI

DCI	dipropionate de béclométasone / fumarate de formotérol
Code ATC (2014)	R03AK07 (adrénergique associé à un corticoïde pour les syndromes obstructifs des voies aériennes)
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication concernée	<b>« Traitement symptomatique des patients présentant une BPCO sévère (VEMS &lt; 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. »</b>

<b>SMR</b>	<b>Modéré</b>
<b>ASMR</b>	<b>INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action dans le traitement symptomatique continu des patients ayant une BPCO sévère (VEMS &lt; 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.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>INNOVAIR/FORMODUAL est un traitement symptomatique continu de la BPCO sévère de seconde intention, chez les patients ayant un VEMS &lt; 50 % de la valeur théorique, des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes respiratoires significatifs persistant malgré un traitement bronchodilatateur continu.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	23/07/2007 (reconnaissance mutuelle) 04/10/2013 : modification de la rubrique posologie permettant une administration « à la demande » en traitement de secours en plus du traitement de fond. 09/03/2014 : extension d'indication dans la BPCO
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2014	
	R	Système respiratoire
	R03	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
	R03A	Adrénergiques pour inhalation
	R03AK	Adrénergiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
	R03AK07	Formotérol et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes

## 02 CONTEXTE

INNOVAIR et FORMODUAL 100/6 µg/dose, solutions pour inhalation, associent un corticoïde (béclométasone) à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (formotérol). Ces spécialités ont été initialement évaluées dans leurs indications dans l'asthme par la Commission de la transparence qui avait estimé que leur service médical rendu était important et qu'elles n'apportaient pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres spécialités inhalées contenant une association fixe corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action (avis du 07/11/2007).

Consécutivement à la modification du RCP dans la rubrique « Posologie » permettant une administration en traitement de secours en plus du traitement de fond, ces spécialités avaient conservé un service médical rendu important et la Commission de la transparence avait considéré qu'elles n'apportaient pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la prise en charge habituelle de l'asthme (avis du 14/05/2014).

L'évaluation d'INNOVAIR et FORMODUAL dans leur extension d'indication dans la BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) avec antécédents d'exacerbations répétées et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée fait l'objet du présent avis fait l'objet du présent avis.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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 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.

**« 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 POSOLOGIE

---

Dans la BPCO :

« Posologie recommandée chez l'adulte à partir de 18 ans :

Deux inhalations deux fois par jour. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

Le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de BPCO doit comporter une évaluation du stade de sévérité 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>1</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.

Chez les patients ayant une BPCO modéré (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. L'aclidinium, 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 en raison de l'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

---

<sup>1</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

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>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> 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)

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Il s'agit des autres associations fixes corticoïde/bronchodilatateur de longue durée d'action ayant l'AMM dans le traitement symptomatique continu de la BPCO sévère chez les patients ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.

DCI	NOM Laboratoire	Indication dans la BPCO	SMR (date du dernier avis)	Prise en charge Oui/non
Propionate de fluticasone, salmétérol	<b>SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose</b> , poudre pour inhalation  Glaxo Smith Kline	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.	Modéré  (RI : 18/07/2012)	Oui
Budésonide, formotérol	<b>SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose</b> , poudre pour inhalation  Astra Zeneca	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.	Modéré  (RI : 18/07/2012)	Oui
Furoate de fluticasone/vilantérol	<b>RELVAR ELLIPTA 92/22 µg</b> , Poudre pour inhalation  Glaxo Smith Kline	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.	En cours d'évaluation	

### 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

#### ► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

INNOVAIR :

AMM à l'étranger (à la date de l'avis)	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Autriche	En cours	
Hongrie	En cours	
Pays-Bas	Oui	
Pologne	Oui	
Royaume-Uni	Oui	
Slovénie	Oui	

FORMODUAL :

AMM à l'étranger (à la date de l'avis)	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Autriche	En cours	
Danemark	En cours	
Hongrie	En cours	
Pays-Bas	Oui	
Pologne	Oui	
Royaume-Uni	Oui	
Slovénie	Oui	

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 08.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni 3 études cliniques d'efficacité :

- une étude pivot de non-infériorité de 48 semaines versus l'association fixe budésonide/formotérol (SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose) et de supériorité versus formotérol (étude CT01) ;
- une étude pivot de supériorité de 48 semaines versus formotérol (étude CT02) ;
- une étude complémentaire ayant pour objectif de démontrer la supériorité de l'association fixe béclo méthasone/formotérol par rapport à l'association fixe fluticasone/salmétérol (SERETIDE 500/50 µg/dose) en termes d'effet précoce sur la fonction pulmonaire et l'équivalence entre les deux produits en termes de réduction de la dyspnée (score TDI).

#### 8.1.1 Etudes pivots

	Etude CT01 Versus l'association fixe budésonide/formotérol et versus formotérol seul <sup>5</sup>
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la <u>non-infériorité</u> de l'association fixe béclo méthasone/formotérol (BECL/FORM) par rapport à l'association budésonide/formotérol (BUD/FORM) en termes de variation du VEMS matinal pré-dose entre le début et la fin du traitement (48 semaines) et la supériorité de l'association béclo méthasone/formotérol 100/6 µg/dose versus formotérol (FORM) en termes de nombre d'exacerbations, chez les patients atteints de BPCO sévère.
<b>Méthode</b>	Etude comparative de non-infériorité versus comparateur actif, randomisée en double aveugle et double placebo.
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ homme ou femme âge ≥ 40 ans</li> <li>▪ patient avec un diagnostic clinique de BPCO sévère</li> <li>▪ VEMS ≥ 30 % et &lt;50 % de la valeur théorique après bronchodilatateur</li> <li>▪ VEMS/CVF ≤ 70 %</li> <li>▪ Test de réversibilité du VEMS : 30 minutes après l'inhalation de 200 µg de salbutamol la variation du VEMS est &lt;12 % de la valeur théorique</li> <li>▪ BPCO avec symptômes depuis plus de 2 ans</li> <li>▪ antécédents de bronchite chronique</li> <li>▪ antécédent d'au moins 1 exacerbation entre les 2 et 12 derniers mois précédents l'étude et ayant nécessité un traitement corticoïde oral et/ou antibiotique et/ou un passage aux urgences et/ou une hospitalisation</li> <li>▪ fumeur actuel ou ancien fumeur : au moins 20 paquets-année</li> <li>▪ capacité à utiliser le dispositif d'inhalation</li> </ul>

<sup>5</sup> Caverley PMA, Kuna P, Monso E et al. Beclomethasone/formotérol in the management of COPD: a randomised controlled trial. Respiratory Medicine 2010 ;104 :1858-1868

<b>Groupes de traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>BECL/FORM</b> : 2 inhalations 2 fois par jour de l'association fixe béclométhasone/formotérol 100/6 µg/dose + placebo</li> <li>▪ <b>BUD/FORM</b> : 2 inhalations 2 fois par jour de l'association fixe budésonide/formotérol 200/6 µg + placebo</li> <li>▪ <b>FORM</b> : 1 inhalation 2 fois par jour formotérol 12 µg/dose + placebo</li> </ul>
<b>Déroulement de l'étude</b>	<p>Durée de l'étude : 48 semaines.  Pendant la période de pré-inclusion de 4 semaines, les patients ont continué leur traitement antérieur à base d'ipratropium et de salbutamol en traitement de secours.</p>
<b>Critères de jugement principaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Variation du VEMS matinal pré-dose à la semaine 48 par rapport à l'inclusion.</li> <li>▪ Nombre d'exacerbations) au cours de la période de traitement (taux moyen d'exacerbations par patient par an.</li> </ul>
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fréquence et délai de survenue des exacerbations sévères (recours à une hospitalisation)</li> <li>▪ Score de qualité de vie SGRQ<sup>6</sup>. Le questionnaire a été donné aux patients à l'inclusion, après 4 semaines et 48 semaines de traitement.</li> <li>▪ Score de dyspnée mMRC (Modified Medical Research Council mesuré sur une échelle de 0 à 4)</li> <li>▪ Test de marche de 6 minutes (6MWT)</li> </ul>
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	<p>Il a été estimé, selon un modèle de régression logistique utilisant une variable binaire (pas d'exacerbation, au moins une exacerbation), qu'un effectif de 192 dans chaque groupe permettrait de mettre en évidence, avec une puissance de 86 %, une différence entre les deux groupes selon l'hypothèse d'un pourcentage de patients ayant au moins une exacerbation de 50 % dans le groupe BECL/FORM et de 66 % dans le groupe FORM.</p> <p>Par ailleurs, il a été estimé qu'avec ce même nombre de patients, l'étude aurait une puissance de 80 % pour démontrer la non-infériorité (avec un risque <math>\alpha</math> unilatéral de 0,025) de l'association BECL/FORM par rapport au FORM, en tenant compte d'un écart-type de 340 mL avec un seuil de non-infériorité de -100 mL.</p> <p>En supposant qu'environ 30 % de patients seraient exclus et dans le but d'avoir 275 patients randomisés par traitement (192 patients par groupe de traitement), le nombre total de patients à randomiser était de 825 patients.</p>
<b>Analyse statistique</b>	<p><u>Pour l'analyse de non-infériorité</u>, la variation du VEMS matinal pré-dose par rapport à l'inclusion, a été analysée en utilisant une analyse de covariance (ANCOVA) avec le traitement et le centre comme variable à effet aléatoire, et le VEMS avant la prise du médicament en tant que covariable.</p> <p>La différence BECL/FORM – BUD/FORM pour les moyennes de traitement ajustées a été présentée avec un intervalle de confiance de 95 %. Si la limite de cet intervalle est inférieure ou égale à – 100 ml, il pouvait être conclu à la non-infériorité.</p> <p><u>Pour l'analyse de supériorité</u> entre INNOVAIR et FORM, les résultats du taux d'exacerbations, ont été analysés en utilisant un modèle de régression de Poisson (avec une fonction de lien logarithmique), avec un risque alpha = 5 %. Le délai de survenue de la première exacerbation a été analysé par régression linéaire de Cox.</p> <p>Tous les autres critères de jugement ont été analysés avec une analyse de covariance (ANCOVA).</p>

<sup>6</sup> SGRQ : questionnaire respiratoire de l'hôpital St-George comportant 76 items pour mesurer la qualité de vie grâce à trois composantes calculées : « Symptômes » (notamment leur fréquence et leur sévérité), « Activité » (cause ou conséquence de la dyspnée) et « Impacts sur la vie quotidienne » (notamment sur la vie professionnelle). Chaque catégorie est indépendamment affectée d'un score de 0 à 100 et la somme globale conduit au score total, s'étendant également de 0 à 100 (un score de 0 signifie une limitation nulle de la qualité de vie). Une amélioration  $\geq 4$  points est considérée comme cliniquement pertinente<sup>6</sup>.

## Résultats :

Un total de 718 patients a été randomisé dont 237 dans le groupe BECL/FORM, 242 dans le groupe BUD/FORM et 239 dans le groupe FORM.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes à l'inclusion entre les trois groupes de traitement.

Les patients inclus étaient âgés de 63,0 à 64,1 ans en moyenne (en fonction des groupes), étaient majoritairement des hommes (79,3 à 81,1 %) et d'anciens fumeurs (61,2 à 63,9 %) avec une consommation moyenne de 37,3 à 39,7 paquets-années.

L'ancienneté moyenne de la maladie était de 9,41 à 9,89 années, les patients avaient en moyenne 1,67 à 1,79 exacerbation/an et la durée depuis la dernière exacerbation était de 5,05 à 5,36 mois en moyenne.

Les patients avaient un VEMS moyen de 38,6 à 39,1 % de la valeur théorique.

Le score de dyspnée mMRC moyen était de 1,75 dans le groupe BECL/FORM, 1,63 dans le groupe BUD/FORM et de 1,66 dans le groupe FORM.

La distance moyenne parcourue au test de marche de 6 minutes (6MWT) était de 334,7 m dans le groupe BECL/FORM, 333,9 m dans le groupe BUD/FORM et de 332,0 m dans le groupe FORM.

### Résultats sur les deux critères de jugement principaux :

- **Variation du VEMS matinal pré-dose à la semaine 48 (population PP, analyse de non-infériorité)**

La variation du VEMS matinal pré-dose (moyenne ajustée) à la semaine 48 par rapport à l'inclusion a été de 0,080 L dans le groupe BECL/FORM et de 0,079 L dans le groupe BUD/FORM, soit une différence de -0,002 L avec une borne de l'IC unilatéral à 97,5 % de -0,052 L. Cette valeur étant inférieure au seuil de non-infériorité de -0,100 L prédéfini, il peut être conclu à la non-infériorité de l'association BECL/FORM par rapport à l'association BUD/FORM.

- **Nombre d'exacerbations par rapport à l'inclusion (population ITT, analyse de supériorité)**

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes BECL/FORM et FORM en termes de nombre d'exacerbation par patient par année au cours des 48 semaines de traitement (0,414 dans le groupe BECL/FORM versus 0,431 dans le groupe FORM).

### Résultats sur les critères de jugement secondaires :

- **Exacerbations sévères :**

Le pourcentage de patients ayant eu une exacerbation sévère ayant conduit à une hospitalisation au cours des 48 semaines de l'étude a été de 5,6 % dans le groupe BECL/FORM, 2,9 % dans le groupe BUD/FORM et de 3,4 % dans le groupe FORM.

La fréquence des exacerbations sévères ayant conduit à une hospitalisation a été plus importante dans le groupe BECL/FORM (0,074) que dans le groupe BUD/FORM (0,033,  $p < 0,001$ ) et dans le groupe FORM (0,040,  $p = 0,008$ ).

- **Score de qualité de vie SGRQ :**

Après 48 semaines, le score SGRQ a été réduit de 3,75 points dans le groupe BECL/FORM, de 4,2 points dans le groupe BUD/FORM et de 2,90 points dans le groupe FORM

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe BECL/FORM et les groupes BUD/FORM et FORM en termes de variation du score total SGRQ.

- **Dyspnée**

Après 48 semaines, le score de dyspnée a diminué dans les trois groupes : -0,19 dans le groupe BECL/FORM ( $p < 0,001$ ), -0,18 dans le groupe BUD/FORM ( $p < 0,001$ ) et -0,07 dans le groupe FORM (NS). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes BECL/FORM et FORM.

▪ **Test de marche de 6 minutes (6MWT)**

Une augmentation de la distance moyenne parcourue au test de marche de 6 minutes a augmenté dans les trois groupe aux semaines 4 et 48 : +41,08 m dans le groupe BECL/FORM, +35,39 m dans le groupe BUD/FORM et +35,20 dans le groupe FORM. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes BECL/FORM et FORM.

Etude CT02 Versus formotérol <sup>7</sup>	
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la supériorité de l'association fixe béclométasone/formotérol <i>versus</i> formotérol en termes de variation par rapport à l'inclusion du nombre d'exacerbations à la semaine 48 et en termes de VEMS matinal pré-dose à la semaine 12 chez des patients atteints de BPCO sévère.
<b>Méthode</b>	Etude comparative versus comparateur actif, randomisée en double aveugle.
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ homme ou femme âge ≥ 40 ans</li> <li>▪ BPCO sévère</li> <li>▪ VEMS ≥ 30 % et &lt; 50 % de la valeur théorique après bronchodilatateur</li> <li>▪ VEMS/CVF ≤ 70 %</li> <li>▪ Test de réversibilité du VEMS : 30 minutes après l'inhalation de 200 µg de salbutamol la variation du VEMS est &lt;12 % de la valeur théorique</li> <li>▪ BPCO avec symptômes depuis plus de 2 ans</li> <li>▪ antécédents de bronchite chronique</li> <li>▪ antécédent d'au moins 1 exacerbation durant les 12 derniers mois précédents l'étude et ayant nécessité un traitement corticoïde oral et/ou antibiotique et/ou un passage aux urgences et/ou une hospitalisation</li> <li>▪ fumeur actuel ou ancien fumeur : au moins 20 paquets-année</li> <li>▪ capacité à utiliser le dispositif d'inhalation</li> </ul>
<b>Groupes de traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>BECL/FORM</b> : 2 inhalations 2 fois par jour de l'association fixe béclométasone/formotérol 100/6 µg/dose</li> <li>▪ <b>FORM</b> : 1 inhalation 2 fois par jour formotérol 12 µg/dose + placebo</li> </ul>
<b>Déroulement de l'étude</b>	Durée de l'étude : 48 semaines.
<b>Critères de jugement principaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Variation du VEMS matinal pré-dose à la semaine 12 par rapport à l'inclusion</li> <li>▪ Nombre d'exacerbations (taux moyen d'exacerbations/patient-année) au cours de la période de traitement.</li> </ul>
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Délai de survenue de la 1<sup>ère</sup> exacerbation</li> <li>▪ Variation du VEMS matinal pré-dose à la semaine 48</li> <li>▪ Score de qualité de vie SGRQ<sup>8</sup>. Le questionnaire a été donné aux patients à l'inclusion, après 4 semaines et 48 semaines de traitement.</li> </ul>
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	<p>La taille de l'échantillon a été calculée pour démontrer la supériorité de l'association BECL/FORM par rapport au FORM sur les critères de jugement principaux.</p> <p>Il a été supposé un nombre annuel d'exacerbations (par patient) de 0,64 dans le groupe BECL/FORM et de 0,8 dans le groupe FORM, avec un pourcentage cumulatif de 13,5 % à un an.</p> <p>Pour avoir une puissance de 82,6 % et en supposant que le facteur de dispersion est de 10 % (nombre d'exacerbation = 1,1 x moyenne d'exacerbations) avec un risque alpha = 0,05, un total de 1 102 patients randomisés (551 dans chaque groupe) est attendu, en utilisant la régression de Poisson.</p>

<sup>7</sup>Wedzicha JA, Singh D, Vestbo J et al , Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations *Respiratory Medicine* (2014) 108, 1153-1162

<sup>8</sup>SGRQ : questionnaire respiratoire de l'hôpital St-George comportant 76 items pour mesurer la qualité de vie grâce à trois composantes calculées : « Symptômes » (notamment leur fréquence et leur sévérité), « Activité » (cause ou conséquence de la dyspnée) et « Impacts sur la vie quotidienne » (notamment sur la vie professionnelle). Chaque catégorie est indépendamment affectée d'un score de 0 à 100 et la somme globale conduit au score total, s'étendant également de 0 à 100 (un score de 0 signifie une limitation nulle de la qualité de vie). Une amélioration ≥ 4 points est considérée comme cliniquement pertinente.

	<p>Pour avoir une puissance de 80 % et observer une différence moyenne de 50 ml en termes de variation du VEMS matinal en pré-dose et en supposant que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'écart-type commun est de 290 L/min,</li> <li>- risque alpha est fixé à 0,05 pour le test t</li> </ul> <p>la taille de l'échantillon de la population devrait être de 530 patients dans chaque groupe à la semaine 12.</p>
<b>Analyse statistique</b>	<p>Analyse sur la population en ITT (patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant été évalués sur au moins un critère d'efficacité) ;</p> <p>Variation du VEMS pré-dose : méthode « mixed model repeated measures » avec comme variables à effet fixe le traitement, la visite, l'interaction entre le traitement et la visite, le pays, l'état tabagique et covariance : l'inclusion.</p> <p>Exacerbations : modèle de régression de Poisson (avec une fonction de lien logarithmique), avec un risque <math>\alpha</math> de 5%.</p>

## **Résultats :**

Un total de 1.186 patients a été randomisé dont 595 dans le groupe BECL/FORM et 591 dans le groupe FORM.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes à l'inclusion entre les deux groupes de traitement.

Les patients inclus étaient âgés de 64,6 et 63,9 ans en moyenne dans le groupe BECL/FORM et le groupe FORM respectivement, étaient majoritairement des hommes (68,6 % et 69,4 %), d'anciens fumeurs (61,2 % et 59,9 %) avec une consommation moyenne de 43,1 à 42,7 paquets-années.

L'ancienneté moyenne de la maladie était de 7,92 et 7,50 années, les patients avaient en moyenne 1,5 – 1,4 exacerbation/an et l'intervalle de temps depuis la dernière exacerbation était de 5,53 et 5,57 mois en moyenne. Tous les patients avaient eu au moins une exacerbation au cours de l'année précédente excepté un patient du groupe FORM.

Les patients avaient un VEMS moyen de 41,86 et 41,61 % de la valeur théorique.

### **Résultats sur les critères de jugement principaux (population ITT) :**

- **Variation du VEMS matinal pré-dose à la semaine 12**

La variation du VEMS matinal pré-dose (moyenne ajustée) à la semaine 12 par rapport à l'inclusion a été plus importante dans le groupe BECL/FORM que dans le groupe FORM : +0,081 L versus +0,012 L soit une différence de +0,069 L (IC<sub>95%</sub> = 0,43 ; 0,095] significative (p < 0,001) mais non cliniquement pertinente (< 0,100 L).

- **Nombre d'exacerbations**

Le nombre moyen d'exacerbations par patient par an a été moins important dans le groupe BECL/FORM que dans le groupe FORM. : 0,804 versus 1,118 exacerbations/patient/an, RR = 0,719, IC<sub>95%</sub> = [0,619 ; 0,837] (p < 0,001).

### **Résultats sur les critères de jugement secondaires (population ITT) :**

- **Délai de survenue de la 1<sup>ère</sup> exacerbation**

Selon le modèle de Kaplan-Meier, le délai de survenue de la 1<sup>ère</sup> exacerbation a été plus long dans le groupe BECL/FORM que dans le groupe FORM. L'analyse selon le modèle de régression de Cox a montré que le rapport des risques entre BECL/FORM et FORM de 0,804 (IC<sub>95%</sub> = [0,681 ; 0,950], p = 0,001).

Dans le groupe BECL/FORM, 25 % des patients ont éprouvé au moins une exacerbation à partir de 16,85 semaines de traitement contre 10 semaines de traitement dans le groupe FORM.

#### ▪ Variation du VEMS matinal pré-dose à 48 semaines

La variation du VEMS matinal pré-dose à 48 semaines par rapport à l'inclusion (moyenne ajustée) a été plus importante dans le groupe BECL/FORM que dans le groupe FORM : +0,061 L versus - 0,003 L soit une différence de 0,065 L (IC<sub>95%</sub> = [0,035 ; 0,095]) significative (p < 0,001) mais non cliniquement pertinente (<0,100 L).

#### ▪ Variation du score SGRQ

La variation du score SGRQ à 48 semaines par rapport à l'inclusion (moyenne ajustée) a été de - 2,94 dans le groupe BECL/FORM et de +0,27 dans le groupe FORM, soit une différence significative de -3,22, IC<sub>95%</sub> = [-5,13 ; -1,31] (p < 0,001). Toutefois, cette différence est inférieure au seuil de pertinence clinique de 4 points.

### 8.1.2 Données complémentaires : étude à court terme versus l'association FLUT/SALM (CCD-0910-CSR-0064)

Les objectifs principaux de cette étude randomisée en double aveugle étaient de démontrer la supériorité de l'association BECL/FORM 100/6 µg/dose (2 inhalations 2 fois/jour) par rapport à l'association fluticasone/salmétérol 500/50 µg/dose (1 inhalation 2 fois par jour) en termes d'effet précoce sur la fonction pulmonaire et l'équivalence entre les deux produits en termes de TDI<sup>9</sup> au 84<sup>ème</sup> jour chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère ayant eu au plus 1 exacerbation au cours de l'année précédente. Un total de 418 patients a été inclus dont 211 dans le groupe BECL/FORM et 207 dans le groupe FORM.

La variation de l'aire sous la courbe entre 0 et 30 min (ASC<sub>0-30 min</sub>) du VEMS matinal pré-dose après inhalation le 1<sup>er</sup> jour (1<sup>er</sup> critère de jugement principal) a été plus importante dans le groupe BECL/FORM que dans le groupe FLUT/SALM : 130 mL versus 50 mL L (p < 0,001), toutefois la différence observée (80 mL) n'est pas cliniquement pertinente.

Aucune différence significative n'a été observée sur le score TDI à la semaine 12 (2<sup>ème</sup> critère de jugement principal).

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

### 8.2.1 Données issues des études cliniques

#### Etude CT01 :

Dans l'étude CT01, le profil de tolérance a été similaire dans les groupes BECL/FORM, BUD/FORM et FORM, les événements indésirables les plus fréquents ayant été les exacerbations (respectivement 27,54 %, 26,86 % et 27,73 %) et les infections et infestations (respectivement 13,56 %, 11,16 % et 8,82 %). Des affections cardiaques ont été rapportées chez 6,36 % des patients du groupe BECL/FORM, 8,68 % du groupe BUD/FORM et 3,78 % du groupe FORM.

#### Etude CT02 :

Dans l'étude CT02, les événements indésirables les plus fréquents dans le groupe BECL/FORM ont été une exacerbation (9,3 % dans le groupe BECL/FORM versus 8,2 % dans le groupe

---

<sup>9</sup> **TDI (« Transition Dyspnoea Index »)** : ce score permet d'évaluer les variations de la dyspnée par rapport à l'état initial.

Avec le « **Baseline Dyspnoea Index** » (BDI) il évalue :

- le handicap lié à la dyspnée (réduction fonctionnelle), qui détermine l'impact de la dyspnée sur la capacité à réaliser certaines activités,
- le type de tâches qui entraînent une dyspnée,
- l'importance de l'effort : niveau d'effort nécessaire pour provoquer une dyspnée.

Une différence d'au moins 1 unité est considérée comme la différence minimale cliniquement significative. Les répondeurs sont les sujets ayant une variation TDI ≥ 1 unité. Les patients ayant une variation inférieure sont considérés comme non répondeurs.

FORM), l'hypertension (4,3 % versus 4,5 %), une pneumonie (3,8 % versus 1,8 %), une candidose buccale (3,0 % versus 0,7 %), une rhinopharyngite (2,8 % versus 3,5 %).

Les événements indésirables les plus fréquents dans le groupe FORM ont été une dyspnée (1,5 % dans le groupe BECL/FORM versus 3,2 % dans le groupe FORM), une toux (0,8 % versus 2,5 %), des nausées (0,3 % versus 1,0 %) un œdème périphérique 0,5 % versus 1,8 %) et une augmentation de la gamma-glutamyl transférase 0,5 % versus 1,8 %).

Une exacerbation sévère a été l'événement indésirable grave ou sévère le plus fréquent. Une exacerbation grave a été rapportée chez 9,2 % de patients du groupe BECL/FORM et chez 7,9 % des patients du groupe FORM. Une exacerbation sévère a été rapportée chez 5,0 % des patients du groupe BECL/FORM et 4,4 % du groupe FORM. Les exacerbations sévères ont conduit à l'arrêt du traitement chez 5 patients du groupe BECL/FORM et chez 4 patients du groupe FORM.

Une pneumonie a été rapportée chez 3,8 % des patients du groupe BECL/FORM et chez 1,8 % du groupe FORM. A l'exception d'un cas non grave dans le groupe BECL/FORM, ces pneumonies n'ont pas été considérées comme liées au traitement.

### 8.2.2 Données du RCP

A l'occasion de l'extension d'indication dans la BPCO, les effets indésirables suivants, liés aux effets systémiques consécutifs l'administration d'un corticoïde inhalé, ont été ajoutés :

- candidose orale (fréquent)
- pneumonie : un cas non grave de pneumonie liée au traitement par FORMODUAL a été décrit chez un patient lors d'un essai clinique pivot chez des patients atteints de BPCO.
- diminution du taux sanguin de cortisol.

Dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » une attention particulière est portée sur le risque d'effets systémiques lors de l'utilisation au long cours d'un corticoïde par voie inhalée :

« L'administration au long cours de corticoïdes par voie inhalée à forte dose peut provoquer une freination surrénalienne voire une insuffisance surrénalienne aiguë. Le risque est particulièrement élevé chez les enfants de moins de 16 ans recevant des doses de dipropionate de béclométhasone supérieures aux doses préconisées. Les situations favorisant l'insuffisance surrénalienne aiguë sont notamment les suivantes: traumatisme, intervention chirurgicale, infection ou diminution trop rapide de la posologie. Les symptômes sont habituellement atypiques pouvant consister en une anorexie, des douleurs abdominales, une perte de poids, une fatigue, des céphalées, des nausées, des vomissements, une hypotension, des troubles de la conscience, une hypoglycémie et des convulsions. Il faut envisager une corticothérapie de suppléments par voie systémique couvrant la durée de la période de stress ou en cas d'intervention programmée.

Il convient de rester prudent lors du remplacement d'un traitement préalable par FORMODUAL, notamment si un risque de freination surrénalienne par le traitement précédent est pressenti.

La freination des fonctions surrénaliennes peut persister assez longtemps après l'arrêt de la corticothérapie par voie orale. Les patients ayant nécessité une corticothérapie à forte dose en urgence par le passé ou ayant reçu un traitement prolongé par des corticoïdes inhalés à forte dose sont également exposés à ce risque. Il conviendra donc d'évoquer le risque d'insuffisance surrénalienne persistante en cas de stress ou d'intervention programmée et envisager une corticothérapie de supplémentation dans ces situations. Un avis spécialisé peut être requis avant toute intervention en cas de freination majeure. »

Parmi les effets indésirables observés, ceux qui sont typiques du formotérol sont les suivantes : hypokaliémie, céphalées, tremblement, palpitations, toux, contractures musculaires et allongement de l'intervalle QTc.

### 8.2.3 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les PSUR couvrant la période du 15/01/2011 au 03/02/2014. Ces données concernant l'utilisation d'INNOVAIR/FORMODUAL dans l'asthme n'ont pas fait apparaître de nouveau signal de tolérance.

## 08.3 Résumé & discussion

Deux études pivots de phase III randomisées en double aveugle ont évalué l'efficacité de l'association fixe BECL/FORM chez des patients atteints de BPCO sévère ( $30 \leq \text{VEMS} < 50$  % de la valeur théorique après bronchodilatateur) ayant eu au moins 1 exacerbation durant les 12 derniers mois précédents l'étude qui a nécessité un traitement corticoïde oral et/ou antibiotique et/ou un passage aux urgences et/ou une hospitalisation.

La première étude avait pour objectifs principaux de démontrer à la fois la non-infériorité l'association fixe BECL/FORM 100/6 µg/dose 2 inhalations 2 fois/jour (n=237) par rapport à l'association fixe BUD/FORM 200/6 µg/dose 2 inhalations 2 fois/jour (n=242) en termes de variation du VEMS matinal pré-dose entre le début et la fin du traitement (48 semaines) et la supériorité de l'association BECL/FORM par rapport au FORM 12 µg/dose 1 inhalation 2 fois/jour en termes de nombre d'exacerbations.

La variation du VEMS matinal pré-dose (moyenne ajustée) à la semaine 48 par rapport à l'inclusion a été de 0,080 L dans le groupe BECL/FORM et de 0,079 L dans le groupe BUD/FORM, soit une différence de -0,002 L avec une borne de l'IC unilatéral à 97,5 % de -0,052 L, inférieure au seuil de non-infériorité de -0,100 L préfini permettant de conclure à la non-infériorité de l'association BECL/FORM par rapport à l'association BUD/FORM

A l'inclusion, les patients avaient eu en moyenne au cours de l'année précédant l'inclusion 1,73 exacerbation/patient dans le groupe BECL/FORM et 1,79 exacerbation/patient dans le groupe FORM. Après 48 semaines, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes BECL/FORM et FORM en termes de nombre d'exacerbation/patient-année (0,414 dans le groupe BECL/FORM versus 0,431 dans le groupe FORM).

La deuxième étude avait pour objectifs principaux de démontrer la supériorité de l'association fixe BECL/FORM 100/6 µg/dose 2 inhalations 2 fois/jour (n=595) par rapport au FORM 12 µg/dose 1 inhalation 2 fois/jour (n=591) à la fois en termes de variation par rapport à l'inclusion du nombre d'exacerbations à la semaine 48 et en termes de VEMS matinal pré-dose à la semaine 12.

La variation du VEMS matinal pré-dose (moyenne ajustée) à la semaine 12 par rapport à l'inclusion a été plus importante dans le groupe BECL/FORM que dans le groupe FORM : +0,081 L versus +0,012 L soit une différence de +0,069 L (IC<sub>95%</sub> = 0,43 ; 0,095] significative (p < 0,001) mais non cliniquement pertinente (< 0,100 L).

A l'inclusion, les patients avaient en moyenne 1,5 – 1,4 exacerbation par patient au cours de l'année précédant l'inclusion. Après 48 semaines, le nombre moyen d'exacerbations par patient par an a été moins important dans le groupe BECL/FORM que dans le groupe FORM : 0,804 versus 1,118 exacerbations par patient par an, RR = 0,719, IC<sub>95%</sub> = [0,619 ; 0,837] (p < 0,001). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes en termes d'exacerbation sévère ayant nécessité une hospitalisation.

Dans ces deux études, un des objectifs principaux était de démontrer la supériorité de l'association fixe BECL/FORM par rapport à la monothérapie FORM en termes de fréquence des exacerbations. La supériorité a été démontrée dans une étude sur deux. La survenue d'une exacerbation est un événement peu fréquent qui rend difficile cette démonstration d'autant plus que la durée de l'étude est courte et que l'on s'adresse à des exacerbations sévères qui nécessitent une hospitalisation. Or c'est sur ce critère que réside le véritable bénéfice pour le patient, ce qui n'a pas été démontré dans ces études.

Par ailleurs, l'intérêt clinique de l'association BECL/FORM par rapport à la monothérapie FORM en termes de variation du VEMS est peu probante car la différence en faveur de l'association

BECL/FORM, bien statistiquement significative n'atteint le seuil de pertinence de 100 mL habituellement retenu dans la BPCO.

En ce qui concerne la comparaison BECL/FORM versus une autre association fixe BUD/FORM, les résultats, dans les conditions définies dans le protocole, permettent de conclure à la non-infériorité de l'association BECL/FORM par rapport à l'association BUD/FORM en termes de variation du VEMS matinal pré-dose à 48 semaines. Toutefois, il est à noter que le seuil de 100 mL est la différence minimale cliniquement pertinente habituellement retenue pour les études de supériorité. Pour démontrer une non-infériorité en termes de variation du VEMS, le seuil de non-infériorité aurait dû être inférieur de moitié à cette valeur pour consentir à une perte d'efficacité minimale jugée acceptable en concluant à la non-infériorité des deux comparateurs.

Le profil de tolérance de l'association BECL/FORM dans la BPCO est similaire à celui qui a été défini dans l'asthme avec des effets indésirables propres à l'administration inhalée d'un corticoïde (pharyngite, candidose orale, dysphonie) d'une part et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (troubles cardiovasculaires) d'action d'autre part. Une attention particulière doit être portée sur le risque d'effets indésirables systémiques consécutifs à l'administration au long cours d'un corticoïde inhalé à forte dose en particulier une freination surrénalienne.

## 08.4 Programme d'études

Aucune étude n'est programmée ou en cours.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose, solution 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.

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

### **010.1 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 100/6 µg/dose, solution 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 ne peut être établi, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité ou de qualité de vie de la spécialité INNOVAIR/FORMODUAL par rapport aux thérapeutiques existantes.

En conséquence, la spécialité INNOVAIR/FORMODUAL 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 100/6 µg, solution pour inhalation en flacon pressurisé 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 %

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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

## 010.3 Population cible

La population cible d'INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose dans son extension d'indication est définie par les patients adultes atteints de BPCO sévère avec antécédents d'exacerbations insuffisamment contrôlée 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>10</sup>, ce qui, rapporté à la population française âgée de plus de 40 ans (données INED 2012) représente 2 470 000 patients atteints de BPCO.

Selon les données épidémiologiques européennes<sup>11,12,13</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.

# 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

<sup>10</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(2):160-8.

<sup>11</sup> BEH – Roche – BPCO n°27 – 28 juillet 2007

<sup>12</sup> Hoogendorn et al. Severity distribution of COPD in Dutch general practice. Respir Med 2006;100:3-6

<sup>13</sup> Pena et al. IBERPOC multicenterepidemiological study. CHEST 2000 ;118(4):981-9

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
14 mai 2014

### INNOVAIR 100/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé

Boîte de 120 doses (CIP : 34009 381 412 8 3)

### FORMODUAL100/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé

Boîte de 120 doses (CIP : 34009 381 211 2 4)

Laboratoire CHIESI

DCI	dipropionate de béclo mé tasone / fumarate de formotérol
Code ATC (année)	R03AK07 (adrénergique associé à un corticoïde pour les syndromes obstructifs des voies aériennes)
Motif de l'examen	<b>Modification de la posologie permettant une prise « à la demande » en plus du traitement continu.</b>
Liste(s) concernée(s)	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b> <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication(s) concernée(s)	« <b>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 :</b> - <b>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</b> <b>ou</b> <b>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. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	23 juillet 2007 (reconnaissance mutuelle)
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 et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes

## 02 CONTEXTE

---

Dans le dernier rectificatif de l'AMM de INNOVAIR et FORMODUAL 100/6 µg par dose, solutions pour inhalation en flacon pressurisé en date du 4 octobre 2013, les rubriques "Indications thérapeutiques", "Posologie", "Mises en garde et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacodynamiques" ont été modifiées pour introduire la possibilité d'utiliser ces spécialités en traitement "à la demande" en plus du traitement continu de fond.

L'ensemble des modifications figurent en annexe dans le tableau comparatif du RCP actuel (rectificatif du 4 octobre 2013) et de la précédente version.

## 03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

---

« 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 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. »

**Suppression de :**

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

## 04 POSOLOGIE

---

« Voie inhalée.

INNOVAIR/FORMODUAL ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme. La posologie de INNOVAIR/FORMODUAL 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.

Le dipropionate de béclométhasone contenu dans INNOVAIR/FORMODUAL se caractérise par une distribution de particules de taille extrafine ce qui conduit à une activité locale plus importante qu'avec une formulation de dipropionate de béclométhasone « non-extrafine » (100 microgrammes de dipropionate de béclométhasone en formulation « extrafine » contenus dans INNOVAIR/FORMODUAL sont équivalents à 250 microgrammes de dipropionate de béclométhasone dans une formulation non-extrafine). Ainsi, la dose quotidienne de dipropionate de béclométhasone administrée par INNOVAIR/FORMODUAL devrait être inférieure à celle administrée avec une formulation non-extrafine. En cas de transfert d'un patient d'une formulation de béclométhasone non-extrafine à un traitement par INNOVAIR/FORMODUAL, il convient d'en tenir compte et de réduire la dose de béclométhasone pour l'ajuster en fonction de l'état clinique du patient.

### Il existe **deux modalités thérapeutiques d'administration**

A. INNOVAIR/FORMODUAL est utilisé en traitement continu de fond et un bronchodilatateur d'action rapide est utilisé séparément pour soulager les symptômes d'asthme.

B. INNOVAIR/FORMODUAL est utilisé à la fois en traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme.

#### A. Traitement continu de fond

Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence à leur disposition un bronchodilatateur d'action rapide en traitement de secours.

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.

#### B. Traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme

Les patients prennent quotidiennement INNOVAIR/FORMODUAL en traitement continu de fond et utilisent aussi INNOVAIR/FORMODUAL en cas de besoin en réponse à la survenue des symptômes d'asthme. Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence INNOVAIR/FORMODUAL à leur disposition en traitement de secours.

L'utilisation de INNOVAIR/FORMODUAL en traitement continu de fond et pour soulager les symptômes d'asthme sera envisagée notamment chez des patients :

Ayant un contrôle insuffisant de l'asthme avec recours fréquent au traitement de secours.

Ayant eu des antécédents d'exacerbations d'asthme ayant nécessité une intervention médicalisée.

Une surveillance médicale attentive des effets indésirables dose-dépendants est nécessaire chez les patients consommant de façon fréquente des doses journalières élevées de INNOVAIR/FORMODUAL pour soulager leurs symptômes d'asthme.

#### Posologies recommandées pour les adultes de 18 ans et plus :

La dose recommandée en traitement continu de fond est d'une inhalation deux fois par jour (une inhalation le matin et une inhalation le soir).

En cas de besoin, pour soulager les symptômes, les patients prendront une inhalation supplémentaire de INNOVAIR/FORMODUAL. Si les symptômes persistent après quelques minutes, l'inhalation sera renouvelée.

La dose maximale journalière est de huit inhalations.

Il est fortement recommandé aux patients utilisant fréquemment leur traitement de secours de prendre un avis médical. Ils devront être réévalués et leur traitement de fond reconsidéré.

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

La sécurité et l'efficacité de INNOVAIR/FORMODUAL chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Il n'existe pas de donnée avec INNOVAIR/FORMODUAL chez l'enfant de moins de 12 ans. Seules des données limitées sont disponibles chez l'adolescent entre 12 et 17 ans. Par conséquent, INNOVAIR/FORMODUAL n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans tant que de nouvelles données ne sont pas disponibles.

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 de INNOVAIR/FORMODUAL, 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 particulières:

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 en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 5.2<sup>1</sup>). »

## **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. Il associe un traitement de fond au traitement des symptômes (bêta-2 agonistes de courte durée d'action inhalés à la demande) :

#### **Asthme persistant léger :**

- Traitement anti-inflammatoire quotidien par corticothérapie inhalée à faible dose.

---

<sup>1</sup> Du RCP

- 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 persistant 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 persistant 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), 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.

L'omalizumab (anti-IgE) est une alternative à la corticothérapie orale, en traitement additionnel, lorsque l'asthme persistant sévère est d'origine allergique et qu'il est mal contrôlé par une corticothérapie inhalée à forte dose et un bêta-2 agoniste de longue durée d'action inhalé.

## 06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 06.1 Médicaments

Les médicaments comparables à INNOVAIR/FORMODUAL sont les autres associations fixes corticoïdes / bêta-2 agoniste de longue durée d'action ayant les mêmes indications en traitement de fond de l'asthme persistant et ayant une modalité d'emploi en traitement de secours à la demande sont :

SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg et 200/6 µg par dose, poudre pour inhalation (SMR important)  
Laboratoire Astra Zeneca

### 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

#### ► Conclusion

**SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg/dose et 200/6 µg/dose sont les comparateurs cliniquement pertinents.**

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

Le laboratoire a fourni une étude d'efficacité de phase III randomisée en double aveugle ayant comparé l'association béclométasone/formotérol 100/6 µg en flacon pressurisé en traitement continu (1 inhalation 2x/j) et en traitement de secours en cas de symptômes à l'association

béclométasone/formotérol 100/6 µg en flacon pressurisé en traitement continu (1 inhalation 2x/jour) plus salbutamol en cas de symptômes (étude CT07 – MART-2).

## 07.1 Efficacité

CT07 – Etude MART-2	
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Comparer l'association béclométasone/formotérol 100/6 µg en flacon pressurisé en traitement continu (1 inhalation 2x/j) et en traitement de secours en cas de symptômes à l'association béclométasone/formotérol 100/6 µg en flacon pressurisé en traitement continu (1 inhalation 2x/jour) plus salbutamol en cas de symptômes chez des adultes asthmatiques non contrôlés ou partiellement contrôlés.
<b>Méthode</b>	Phase III b, randomisée, double aveugle, 2 bras parallèles
<b>Critères d'inclusion</b>	Adultes asthmatiques non contrôlés ou partiellement contrôlés (selon GINA 2007) : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ VEMS ≥ 60 %, depuis plus de 6 mois, test de réversibilité positif (<math>\Delta</math> VEMS ≥ 12% et ≥ 200 ml),</li> <li>▪ ≥ 1 exacerbation sévère au cours de la dernière année (sauf le dernier mois), traité par corticoïde inhalé ± bêta-2 agoniste longue durée d'action.</li> </ul>
<b>Groupes de traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>BÉCLO/FORMO fond et secours</b> : association béclométasone/formotérol 100/6 µg en flacon pressurisé (1 inhalation 2x/jour) + 6 inhalations maximum supplémentaires en cas de symptômes (n = 857)</li> <li>▪ <b>BÉCLO/FORMO fond + salbutamol</b> : association béclométasone/formotérol 100/6 µg en flacon pressurisé (1 inhalation 2x/jour) + 6 inhalations maximum supplémentaires de salbutamol 100 µg en cas de symptômes (n = 857)</li> </ul>
<b>Déroulement de l'étude</b>	Durée : 48 semaines de traitement
<b>Critère de jugement principal</b>	Délai de survenue de la première exacerbation sévère <sup>2</sup> (courbe de Kaplan-Meier)
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nombre d'exacerbations sévères</li> <li>Nombre d'hospitalisation/recours aux soins d'urgence attribuables à l'asthme</li> <li>Nombre de recours aux corticoïdes systémiques</li> <li>Score de symptômes</li> <li>Score de contrôle de l'asthme (ACQ-7<sup>3</sup>)</li> <li>Nombre d'inhalations de traitement de secours</li> </ul>
<b>Analyse statistique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Modèle de courbe de Kaplan-Meier et comparaison entre les groupes au moyen d'un test de log-rank.</li> <li>Modèle des risques proportionnels de Cox, prenant compte le pays et le traitement comme facteurs, pour décrire plus en détail d'éventuelles différences entre les traitements.</li> </ul>

### **Résultats :**

Un total de 1714 patients a été randomisés (857 patients dans chaque groupe). La population ITT a comporté 852 patients dans le groupe BÉCLO/FORMO fond et secours et 849 patients dans le groupe BECLO/FORMO fond + salbutamol.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les deux groupes.

<sup>2</sup> Exacerbation sévère définie une détérioration de l'asthme nécessitant une hospitalisation ou un traitement aux urgences ou bien un recours aux corticoïdes par voie systémique pendant plus de 3 jours.

<sup>3</sup> ACQ-7 : score moyen de 7 items cotés de 0 (contrôlé) à 6 (non contrôlé)

Les patients inclus avaient en moyenne 48 ans, un asthme depuis 9 ans étaient majoritairement non-fumeurs (87 %), avaient une dose journalière moyenne de corticoïde inhalé de 1133,5 µg, utilisaient un bêta-2 agoniste de longue durée d'action dans 81 % des cas.

A l'inclusion, les caractéristiques spirométriques étaient les suivantes :

	<b>BECLO/FORMO fond + secours (n=852)</b>	<b>BÉCLO/FORMO fond + Salbutamol (n=849)</b>
VEMS (L)	2,21 ± 0,67	2,27 ± 0,65
VEMS en pourcentage de la valeur prédite (%)	74,0 ± 11,4	74,7 ± 11,7
CVF (L)	3,22 ± 0,96	3,26 ± 0,95
DEP matin (L/mn)	365,1 ± 115,0	364,4 ± 113,8
DEP soir (L/min)	372,9 ± 114,7	373,1 ± 112,7

Le nombre moyen d'inhalations de traitement de secours était de 0,98 ± 1,39 /jour dans le groupe BÉCLO/FORMO fond + secours et de 0,97 ± 1,44/jour dans le groupe BÉCLO/FORMO fond + salbutamol.

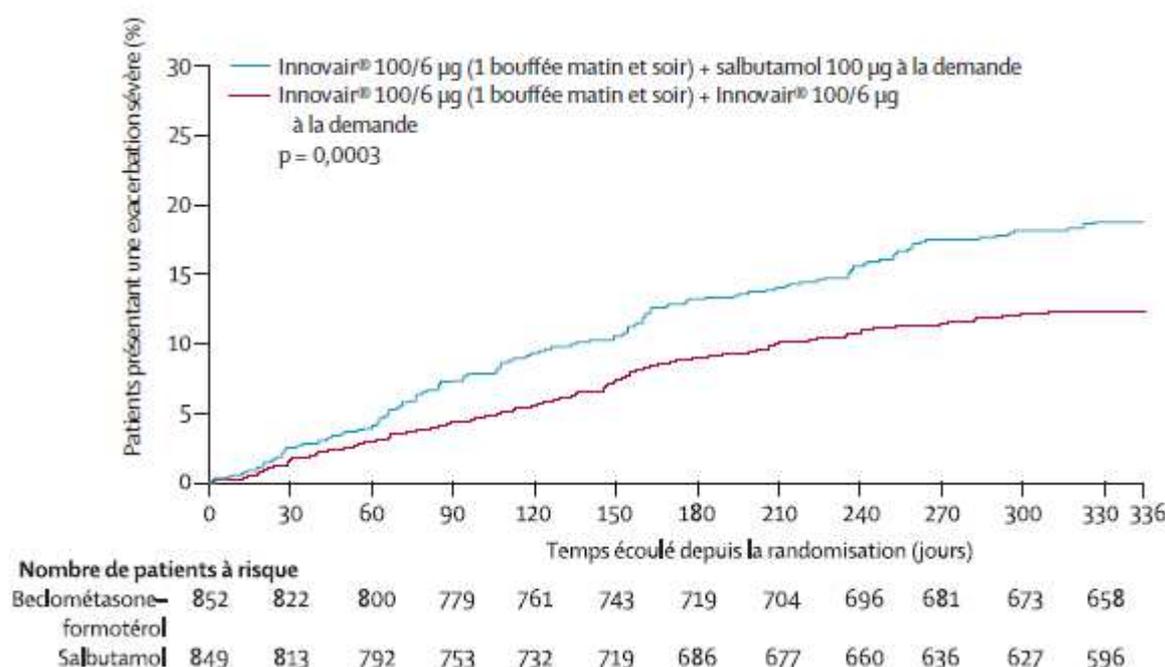
Critère de jugement principal :

Le pourcentage de patients n'ayant pas eu d'exacerbation sévère ou étant sortis de l'étude avant l'apparition d'une exacerbation sévère a été de 88,4 % dans le groupe BÉCLO/FORMO fond + secours et de 82,1 % dans le groupe BÉCLO/FORMO fond + salbutamol.

L'analyse des courbes de Kaplan-Meier (voir figure 1) a montré un délai de survenue de la première exacerbation sévère significativement plus long dans le groupe BÉCLO/FORMO fond + secours que dans le groupe BÉCLO/FORMO fond + salbutamol (p < 0,001).

L'analyse selon le modèle des risques proportionnels Cox a montré que le risque de survenue d'une exacerbation sévère était plus faible avec BÉCLO/FORMO fond + secours qu'avec BÉCLO/FORMO fond + salbutamol : HR = 0,636, IC<sub>95%</sub> = [0,494 ; 0,820], p < 0,001.

**Figure 1 :** Représentation de Kaplan-Meier du délai de survenue de la première exacerbation sévère



### Critères de jugements secondaires :

Une différence significative en faveur du groupe BÉCLO/FORMO fond + secours par rapport au groupe BÉCLO/FORMO fond + salbutamol en termes de :

- fréquence des exacerbations sévères : 14,76 versus 22,39 exacerbations sévères pour 100 patients/an, RR = 0,659, IC<sub>95%</sub> = [0,546 ; 0,796], p < 0,001 ;
- hospitalisation/recours aux soins d'urgence attribuables à l'asthme : RR = 0,674, IC<sub>95%</sub> = [0,544 ; 0,836], p < 0,001 ;
- recours aux corticoïdes par voie systémique : RR : 0,654, IC<sub>95%</sub> = [0,538 ; 0,794], p < 0,001.

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes sur le score de symptômes, le score de contrôle de l'asthme (ACQ-7) et le nombre d'inhalations de traitement de secours.

## **07.2 Tolérance/Effets indésirables**

### **7.2.1 Données issues de l'étude CT07**

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes BÉCLO/FORMO fond + secours et BÉCLO/FORMO fond + salbutamol (44,4 % versus 44,5 %, p = 0,961).

Les événements indésirables les plus fréquents ont été : asthme (12,1 % avec BÉCLO/FORMO fond + secours versus 18,5 % avec BÉCLO/FORMO fond + salbutamol), la rhinopharyngite (8,7 % versus 8,4 %) et la dyspnée (2,9 % versus 3,6 %).

Le pourcentage de patients ayant eu un événement indésirable lié au traitement a été faible dans les deux groupes (4,4 % dans le groupe BÉCLO/FORMO fond + secours versus 2,2 % dans le groupe BÉCLO/FORMO fond + salbutamol). Les plus fréquents ont été : dysphonie (1,3 % avec BÉCLO/FORMO fond + secours versus 0,5 % avec BÉCLO/FORMO fond + salbutamol), irritation de la gorge (0,7 % versus 0,4 %).

Seul un événement indésirable grave (angine de poitrine) chez un patient du groupe BÉCLO/FORMO fond + salbutamol a été considéré comme lié au traitement.

Le pourcentage de patients ayant pris plus de 6 inhalations de traitement de secours par jour pendant deux jours consécutifs au cours de la période de traitement a été de 6,9 % avec l'association béclométasone/formotérol (pour un taux moyen de 35,22 épisodes pour 100 patients/an) et de 8,2 % avec le salbutamol (pour un taux moyen de 43,83 pour 100 patients/an).

### **7.2.2 Données issues du RCP**

Les effets indésirables pouvant être observés avec INNOVAIR/FORMODUAL sont ceux rencontrés sous dipropionate de béclométasone et sous formotérol. L'administration concomitante des deux principes actifs n'entraîne pas d'effets indésirables spécifiques.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ) avec l'association fixe de béclométasone et de formotérol sont : pharyngite, céphalées et dysphonie.

Aucune mention particulière n'a été ajoutée dans le cadre d'une utilisation en traitement de fond et de secours.

Il est rappelé que INNOVAIR/FORMODUAL doit être administré 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.

## 07.3 Résumé & discussion

Une étude randomisée en double aveugle a comparé pendant 8 semaines l'association béclométasone/formotérol 100/6 µg en flacon pressurisé en traitement continu (1 inhalation 2x/j) et en traitement de secours en cas de symptômes à l'association béclométasone/formotérol 100/6 µg en flacon pressurisé en traitement continu (1 inhalation 2x/jour) plus salbutamol en cas de symptômes chez des adultes asthmatiques non contrôlés ou partiellement contrôlés.

Le délai de survenue de la première exacerbation sévère (critère de jugement principal), analysé à partir d'une courbe de Kaplan-Meier a été significativement plus long dans le groupe utilisant l'association béclométasone/formotérol en traitement de secours comparé au salbutamol ( $p < 0,001$ ) et le risque de survenue d'une exacerbation sévère a été plus faible avec l'association béclométasone/formotérol en traitement de secours qu'avec le salbutamol : 0,636, IC<sub>95%</sub> = [0,494 ; 0,820],  $p < 0,001$ .

Cette différence significative en faveur de l'association béclométasone/formotérol en traitement de secours a aussi été observée sur la fréquence des exacerbations sévères, la fréquence des hospitalisations/recours aux soins d'urgence liés à l'asthme et le recours aux corticoïdes par voie systémique.

En revanche, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes sur le score de symptômes, le score de contrôle de l'asthme (ACQ-7) et le nombre d'inhalations de traitement de secours.

Il n'a pas été mis en évidence de signal de tolérance particulier dans le cadre d'une utilisation de l'association béclométasone/formotérol en traitement de fond et de secours. Les effets indésirables les plus fréquents sont : pharyngite, dysphonie et céphalées.

Cependant, il est rappelé que 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.

Par ailleurs, l'association béclométasone/formotérol doit être administrée 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.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

INNOVAIR/FORMODUAL est un médicament de deuxième intention dans le traitement de fond continu de l'asthme persistant :

- 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.

Il peut être aussi utilisé en traitement de secours pour soulager les symptômes en complément du traitement de fond par INNOVAIR/FORMODUAL (sans dépasser 8 inhalations par jour au total).

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 09.1 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.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement continu de fond ou d'un traitement de secours pour soulager les symptômes d'asthme en cas de besoin en complément du traitement continu de fond.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il s'agit d'un médicament de deuxième intention. Le traitement par cette spécialité 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.

► Il existe des alternatives.

► Intérêt de santé publique :

La spécialité INNOVAIR/FORMODUAL, utilisée en traitement continu de fond ou en traitement de secours pour soulager les symptômes en cas de besoin en complément du traitement continu de fond, n'est pas susceptible 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 l'asthme persistant.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose est important dans les indications de l'AMM en traitement continu de fond ou en traitement de secours pour soulager les symptômes d'asthme en cas de besoin en complément du traitement continu de fond.**

**La Commission donne un 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 :**

**« 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 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. »**

et aux posologies de l'AMM en traitement continu de fond et en traitement de secours pour soulager les symptômes d'asthme en cas de besoin en complément du traitement continu de fond.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

## 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg par dose utilisé en traitement de secours pour soulager les symptômes d'asthme en cas de besoin en complément du traitement continu de fond de l'asthme persistant modéré à sévère, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise charge habituelle de l'asthme.

## 09.3 Population cible

Les patients susceptibles de prendre INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose en traitement continu de fond et de secours sont ceux, âgés de 18 ans et plus, atteints d'asthme persistant modéré à sévère ayant un contrôle insuffisant de l'asthme avec recours fréquent aux bêta-2 mimétiques de courte durée d'action inhalés ou ayant eu des antécédents d'exacerbations d'asthme ayant nécessité une intervention médicalisée.

L'utilisation de cette nouvelle modalité de traitement n'a pas de conséquence sur la population cible de INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose.

# 010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

## ► Conditionnements

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

Dernières modifications du RCP en date du 4 octobre 2013

Ancien libellé	Rectificatif d'AMM du 04 octobre 2013
<p><b>4.1 Indications Thérapeutiques:</b></p> <p>INNOVAIR/FORMODUAL 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> </ul> <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <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> <p><i>Note : INNOVAIR/FORMODUAL ne correspond pas au traitement adapté de la crise d'asthme aiguë</i></p>	<p><b>4.1 Indications Thérapeutiques:</b></p> <p>INNOVAIR/FORMODUAL 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> </ul> <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <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>
<p><b>4.2 Posologie et mode d'administration:</b></p> <p>- Voie inhalée.</p> <p>INNOVAIR/FORMODUAL ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme. La posologie de INNOVAIR/FORMODUAL 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.</p> <p>Le dipropionate de béclométasone contenu dans INNOVAIR/FORMODUAL se caractérise par une distribution de particules de taille extrafine ce qui conduit à une activité locale plus importante qu'avec une formulation de dipropionate de béclométasone « non-extrafine » (100 microgrammes de dipropionate de béclométasone en formulation «extrafine» contenus dans INNOVAIR/FORMODUAL sont équivalents à 250 microgrammes de dipropionate de béclométasone dans une formulation non-extrafine). Ainsi, la dose quotidienne de dipropionate de béclométasone administrée INNOVAIR/FORMODUAL devrait être inférieure celle administrée avec une formulation non-extrafine. En cas de transfert d'un patient d'une</p>	<p><b>4.2 Posologie et mode d'administration:</b></p> <p>Voie inhalée.</p> <p>INNOVAIR/FORMODUAL ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme. La posologie de INNOVAIR/FORMODUAL 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.</p> <p>Le dipropionate de béclométasone contenu dans INNOVAIR/FORMODUAL se caractérise par une distribution de particules de taille extrafine ce qui conduit à une activité locale plus importante qu'avec une formulation de dipropionate de béclométasone « non-extrafine » (100 microgrammes de dipropionate de béclométasone en formulation «extrafine» contenus dans INNOVAIR/FORMODUAL sont équivalents à 250 microgrammes de dipropionate de béclométasone dans une formulation non-extrafine). Ainsi, la dose quotidienne de dipropionate de béclométasone administrée INNOVAIR/FORMODUAL devrait être inférieure celle administrée avec une formulation non-extrafine. En cas de transfert d'un patient d'une</p>

<p>formulation de béclo­mé­ta­so­ne non-ex­tra­fi­ne à un tra­te­ment par INNOVAIR/FORMODUAL, il con­vient d'en tenir compte et de ré­duire la dose de béclo­mé­ta­so­ne pour l'ajuster en fonc­tion de l'état cli­ni­que du pa­tient.</p> <p><b><u>Posologies recommandées chez l'adulte âgé de 18 ans et plus:</u></b></p> <p>Une à deux inhalations deux fois par jour.</p> <p>La dose journalière maximale est de 4 inhalations</p>	<p>formulation de béclo­mé­ta­so­ne non-ex­tra­fi­ne à un tra­te­ment par INNOVAIR/FORMODUAL, il con­vient d'en tenir compte et de ré­duire la dose de béclo­mé­ta­so­ne pour l'ajuster en fonc­tion de l'état cli­ni­que du pa­tient.</p> <p><b><u>Il existe deux modalités thérapeutiques d'administration</u></b></p> <p><b>A .INNOVAIR/FORMODUAL est utilisé en traitement continu de fond et un bronchodilatateur d'action rapide est utilisé séparément pour soulager les symptômes d'asthme</b></p> <p><b>B. INNOVAIR/FORMODUAL est utilisé à la fois en traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme.</b></p> <p><b>A. Traitement continu de fond</b></p> <p><b>Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence à leur disposition un bronchodilatateur d'action rapide en traitement de secours.</b></p> <p><b><u>Posologies recommandées chez l'adulte âgé de 18 ans et plus:</u></b></p> <p><b>Une à deux inhalations deux fois par jour.</b></p> <p><b>La dose journalière maximale est de 4 inhalations</b></p> <p><b>B. Traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme</b></p> <p><b>Les patients prennent quotidiennement INNOVAIR/FORMODUAL en traitement continu de fond et utilisent aussi INNOVAIR/FORMODUAL en cas de besoin en réponse à la survenue des symptômes d'asthme. Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence INNOVAIR/FORMODUAL à leur disposition en traitement de secours.</b></p> <p><b>L'utilisation de INNOVAIR/FORMODUAL en traitement continu de fond et pour soulager les symptômes d'asthme sera envisagée notamment chez des patients :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>• Ayant un contrôle insuffisant de l'asthme avec recours fréquent au traitement de secours.</b></li> <li><b>• Ayant eu des antécédents d'exacerbations d'asthme ayant nécessité une intervention médicalisée.</b></li> </ul> <p><b>Une surveillance médicale attentive des effets indésirables dose-dépendants est nécessaire chez les patients consommant de façon fréquente des doses journalières élevées de INNOVAIR/FORMODUAL pour soulager leurs symptômes d'asthme.</b></p>
---	---

	<p><b>Posologies recommandées pour les adultes de 18 ans et plus :</b></p> <p>La dose recommandée en traitement continu de fond est d'une inhalation deux fois par jour (une inhalation le matin et une inhalation le soir).</p> <p>En cas de besoin, pour soulager les symptômes, les patients prendront une inhalation supplémentaire de .INNOVAIR/FORMODUAL. Si les symptômes persistent après quelques minutes, l'inhalation sera renouvelée</p> <p><b>La dose maximale journalière est de huit inhalations.</b></p> <p>Il est fortement recommandé aux patients utilisant fréquemment leur traitement de secours de prendre un avis médical. Ils devront être réévalués et leur traitement de fond reconsidéré.</p>
<p><b>4.4 Mise en garde spécial et précautions d'emploi</b></p> <p>INNOVAIR/FORMODUAL doit être administré avec précaution (éventuellement sous surveillance avec enregistrement) chez les patients présentant les pathologies suivantes: arythmies cardiaques, en particulier bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré et tachyarythmies, sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique, cardiopathie grave, en particulier infarctus du myocarde à la phase aiguë, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque congestive, vasculopathie oblitérante, en particulier artériosclérose, hypertension artérielle et anévrisme.</p> <p>La prudence est également requise chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc, authentifié ou suspecté, qu'il soit congénital ou iatrogène (QTc &gt; 0,44 secondes). Le formotérol lui-même peut induire un allongement de l'intervalle QTc.</p> <p>La prudence est également recommandée en cas d'utilisation de INNOVAIR/FORMODUAL chez les patients présentant une thyrotoxicose, un diabète, un phéochromocytome et une hypokaliémie non traitée.</p> <p>Une hypokaliémie pouvant entraîner des conséquences graves peut être observée lors d'un traitement par bêta2 agoniste. L'administration concomitante de bêta-2 agonistes avec des médicaments ayant un effet hypokaliémiant ou pouvant potentialiser cet effet comme les dérivés xanthiques, les corticoïdes ou les diurétiques peut induire une augmentation du risque d'hypokaliémie. La prudence est particulièrement recommandée en cas d'asthme instable pour lequel la prise des médicaments bronchodilatateurs utilisés «à la demande» est</p>	<p><b>4.4 Mise en garde spécial et précautions d'emploi</b></p> <p>INNOVAIR/FORMODUAL doit être administré avec précaution (éventuellement sous surveillance avec enregistrement) chez les patients présentant les pathologies suivantes: arythmies cardiaques, en particulier bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré et tachyarythmies, sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique, cardiopathie grave, en particulier infarctus du myocarde à la phase aiguë, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque congestive, vasculopathie oblitérante, en particulier artériosclérose, hypertension artérielle et anévrisme.</p> <p>La prudence est également requise chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc, authentifié ou suspecté, qu'il soit congénital ou iatrogène (QTc &gt; 0,44 secondes). Le formotérol lui-même peut induire un allongement de l'intervalle QTc.</p> <p>La prudence est également recommandée en cas d'utilisation de INNOVAIR/FORMODUAL chez les patients présentant une thyrotoxicose, un diabète, un phéochromocytome et une hypokaliémie non traitée.</p> <p>Une hypokaliémie pouvant entraîner des conséquences graves peut être observée lors d'un traitement par bêta2 agoniste. L'administration concomitante de bêta-2 agonistes avec des médicaments ayant un effet hypokaliémiant ou pouvant potentialiser cet effet comme les dérivés xanthiques, les corticoïdes ou les diurétiques peut induire une augmentation du risque d'hypokaliémie. La prudence est particulièrement recommandée en cas d'asthme instable pour lequel la prise des médicaments bronchodilatateurs utilisés «à la demande» est</p>

<p>importante et variable au cours de la journée. Il peut être recommandé de surveiller la kaliémie dans ces situations.</p> <p>L'administration de formotérol peut provoquer une augmentation de la glycémie. Des contrôles supplémentaires de la glycémie peuvent donc être justifiés chez des patients diabétiques.</p> <p>En cas d'anesthésie programmée avec des anesthésiques halogénés, l'administration de INNOVAIR/FORMODUAL devra être interrompue au moins 12 heures avant le début de l'anesthésie, en raison du risque d'arythmies.</p> <p>Comme tous les médicaments inhalés contenant des corticoïdes, INNOVAIR/FORMODUAL doit être utilisé avec prudence en cas de tuberculose pulmonaire évolutive ou quiescente et d'infection fongique ou virale des voies respiratoires.</p> <p>Il est recommandé de ne pas arrêter brutalement un traitement par INNOVAIR/FORMODUAL.</p> <p>Si le contrôle des symptômes reste insuffisant à la suite du traitement par INNOVAIR/FORMODUAL ou si le patient dépasse les doses maximales recommandées de INNOVAIR/FORMODUAL, la thérapeutique devra être réévaluée. Une détérioration soudaine ou progressive du contrôle des symptômes d'asthme nécessite un avis médical urgent car elle peut annoncer une évolution vers un état clinique grave engageant le pronostic vital. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie (avec par exemple une cure de corticoïdes oraux) ou une antibiothérapie en cas d'infection.</p> <p>Le traitement par INNOVAIR/FORMODUAL ne doit pas être instauré pendant une exacerbation ou pendant une aggravation significative ou une déstabilisation aiguë de l'asthme. Des événements indésirables graves liés à l'asthme ainsi que des exacerbations sont possibles pendant le traitement par INNOVAIR/FORMODUAL. Le patient devra être informé que si les symptômes d'asthme restent insuffisamment contrôlés ou s'aggravent après la mise en route du traitement par INNOVAIR/FORMODUAL, le traitement doit être poursuivi mais un avis médical est requis dès que possible.</p> <p>Comme avec d'autres produits inhalés, l'augmentation du sifflement bronchique témoignant d'un bronchospasme à la suite de l'inhalation de ce médicament, doit conduire à l'arrêt du traitement par INNOVAIR/FORMODUAL et à un examen clinique du patient. La conduite thérapeutique devra être réévaluée pour envisager si nécessaire les alternatives thérapeutiques.</p> <p>INNOVAIR/FORMODUAL ne doit pas être utilisé en traitement de première intention de l'asthme.</p>	<p>importante et variable au cours de la journée. Il peut être recommandé de surveiller la kaliémie dans ces situations.</p> <p>L'administration de formotérol peut provoquer une augmentation de la glycémie. Des contrôles supplémentaires de la glycémie peuvent donc être justifiés chez des patients diabétiques.</p> <p>En cas d'anesthésie programmée avec des anesthésiques halogénés, l'administration de INNOVAIR/FORMODUAL devra être interrompue au moins 12 heures avant le début de l'anesthésie, en raison du risque d'arythmies.</p> <p>Comme tous les médicaments inhalés contenant des corticoïdes, INNOVAIR/FORMODUAL doit être utilisé avec prudence en cas de tuberculose pulmonaire évolutive ou quiescente et d'infection fongique ou virale des voies respiratoires.</p> <p>Il est recommandé de ne pas arrêter brutalement un traitement par INNOVAIR/FORMODUAL.</p> <p>Si le contrôle des symptômes reste insuffisant à la suite du traitement par INNOVAIR/FORMODUAL ou si le patient dépasse les doses maximales recommandées de INNOVAIR/FORMODUAL, la thérapeutique devra être réévaluée. Une détérioration soudaine ou progressive du contrôle des symptômes d'asthme nécessite un avis médical urgent car elle peut annoncer une évolution vers un état clinique grave engageant le pronostic vital. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie (avec par exemple une cure de corticoïdes oraux) ou une antibiothérapie en cas d'infection.</p> <p>Le traitement par INNOVAIR/FORMODUAL ne doit pas être instauré pendant une exacerbation ou pendant une aggravation significative ou une déstabilisation aiguë de l'asthme. Des événements indésirables graves liés à l'asthme ainsi que des exacerbations sont possibles pendant le traitement par INNOVAIR/FORMODUAL. Le patient devra être informé que si les symptômes d'asthme restent insuffisamment contrôlés ou s'aggravent après la mise en route du traitement par INNOVAIR/FORMODUAL, le traitement doit être poursuivi mais un avis médical est requis dès que possible.</p> <p>Comme avec d'autres produits inhalés, l'augmentation du sifflement bronchique et une respiration rapide témoignant d'un bronchospasme à la suite de l'inhalation de ce médicament, doit conduire à l'arrêt du traitement par INNOVAIR/FORMODUAL et à un examen clinique du patient. La conduite thérapeutique devra être réévaluée pour envisager si nécessaire les alternatives thérapeutiques.</p> <p>INNOVAIR/FORMODUAL ne doit pas être utilisé en traitement de première intention de l'asthme.</p>
--	--

*Un bronchodilatateur de courte durée d'action que le patient doit garder à portée de main en cas de besoin, devra être prescrit pour le traitement des crises et épisodes aigus d'asthme*

*Il conviendra d'informer le patient que le traitement par INNOVAIR/FORMODUAL doit être poursuivi régulièrement et quotidiennement même lorsque les symptômes ont régressés.*

Les corticoïdes inhalés peuvent induire des effets systémiques, lorsqu'ils sont utilisés pendant longtemps à fortes doses. Ces effets sont beaucoup plus rares avec un traitement administré par voie inhalée que par voie orale. Les effets systémiques possibles sont les suivants: syndrome de Cushing, symptômes cushingoïdes, freination surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome et plus rarement des troubles psychologiques ou du comportement incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif ou comportement agressif (notamment chez l'enfant). Par conséquent, il est important d'examiner régulièrement le patient et de réduire la dose de corticoïde inhalé jusqu'à la dose minimale efficace pour le traitement de l'asthme.

Les données de pharmacocinétique en dose unique (voir rubrique 5.2) n'ont pas mis en évidence une exposition systémique du formotérol plus importante avec l'utilisation de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus par rapport à l'inhalateur standard. Par ailleurs, l'exposition systémique du 17-monopropionate de béclo mé tasone est diminuée alors que celle du dipropionate de béclo mé tasone sous sa forme inchangée est plus importante. Etant donné que l'exposition systémique totale du dipropionate de béclo mé tasone et de son mé tabolite actif reste inchangée, il n'est pas attendu de risque accru d'effets systémiques avec l'utilisation de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus.

*Pour le traitement de crises d'asthme aigües, le patient doit disposer constamment d'un bronchodilatateur d'action rapide, c'est-à-dire soit INNOVAIR/FORMODUAL pour les patients qui l'utilisent à la fois en traitement de fond et pour soulager les symptômes d'asthme, soit un bronchodilatateur d'action rapide (pour les patients qui utilisent INNOVAIR/FORMODUAL uniquement en traitement de fond).*

*Il convient de rappeler aux patients de prendre INNOVAIR/FORMODUAL quotidiennement, conformément à la prescription médicale, même en l'absence de symptômes. La prise de INNOVAIR/FORMODUAL « à la demande » ne doit s'envisager qu'en réponse à la survenue de symptômes d'asthme dans le but de les soulager, mais elle ne doit pas correspondre à une utilisation préventive systématique telle que pour la prévention de l'asthme d'effort. Pour une telle utilisation il convient d'avoir recours à un bronchodilatateur d'action rapide seul, adapté.*

Les corticoïdes inhalés peuvent induire des effets systémiques, lorsqu'ils sont utilisés pendant longtemps à fortes doses. Ces effets sont beaucoup plus rares avec un traitement administré par voie inhalée que par voie orale. Les effets systémiques possibles sont les suivants: syndrome de Cushing, symptômes cushingoïdes, freination surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome et plus rarement des troubles psychologiques ou du comportement incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif ou comportement agressif (notamment chez l'enfant). Par conséquent, il est important d'examiner régulièrement le patient et de réduire la dose de corticoïde inhalé jusqu'à la dose minimale efficace pour le traitement de l'asthme.

Les données de pharmacocinétique en dose unique (voir rubrique 5.2) n'ont pas mis en évidence une exposition systémique du formotérol plus importante avec l'utilisation de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus par rapport à l'inhalateur standard. Par ailleurs, l'exposition systémique du 17-monopropionate de béclo mé tasone est diminuée alors que celle du dipropionate de béclo mé tasone sous sa forme inchangée est plus importante. Etant donné que l'exposition systémique totale du dipropionate de béclo mé tasone et de son mé tabolite actif reste

<p>L'administration au long cours de corticoïdes par voie inhalée à forte dose peut provoquer une freination surrénalienne voire une insuffisance surrénalienne aiguë. Le risque est particulièrement élevé chez les enfants de moins de 16 ans recevant des doses de dipropionate de béclométhasone supérieures aux doses préconisées. Les situations favorisant l'insuffisance surrénalienne aiguë sont notamment les suivantes: traumatisme, intervention chirurgicale, infection ou diminution trop rapide de la posologie. Les symptômes sont habituellement atypiques pouvant consister en une anorexie, des douleurs abdominales, une perte de poids, une fatigue, des céphalées, des nausées, des vomissements, une hypotension, des troubles de la conscience, une hypoglycémie et des convulsions. Il faut envisager une corticothérapie de suppléments par voie systémique couvrant la durée de la période de stress ou en cas d'intervention programmée.</p> <p>Il convient de rester prudent lors du remplacement d'un traitement préalable par INNOVAIR/FORMODUAL, notamment si un risque de freination surrénalienne par le traitement précédent est pressenti.</p> <p>La freination des fonctions surrénaliennes peut persister assez longtemps après l'arrêt de la corticothérapie par voie orale. Les patients ayant nécessité une corticothérapie à forte dose en urgence par le passé ou ayant reçu un traitement prolongé par des corticoïdes inhalés à forte dose sont également exposés à ce risque. Il conviendra donc d'évoquer le risque d'insuffisance surrénalienne persistante en cas de stress ou d'intervention programmée et envisager une corticothérapie de supplémentation dans ces situations. Un avis spécialisé peut être requis avant toute intervention en cas de freination majeure.</p> <p>La quantité d'éthanol contenu dans INNOVAIR/FORMODUAL est d'environ 7 mg par bouffée; aux doses normales, cette quantité est négligeable et ne porte pas à conséquence pour le sujet traité.</p> <p>Les patients devront se rincer la bouche ou se gargariser avec de l'eau ou encore se brosser les dents après l'inhalation de la dose prescrite, afin de réduire le risque de candidose oropharyngée.</p> <p>L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient deux principes actifs pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.</p>	<p>inchangée, il n'est pas attendu de risque accru d'effets systémiques avec l'utilisation de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus.</p> <p>L'administration au long cours de corticoïdes par voie inhalée à forte dose peut provoquer une freination surrénalienne voire une insuffisance surrénalienne aiguë. Le risque est particulièrement élevé chez les enfants de moins de 16 ans recevant des doses de dipropionate de béclométhasone supérieures aux doses préconisées. Les situations favorisant l'insuffisance surrénalienne aiguë sont notamment les suivantes: traumatisme, intervention chirurgicale, infection ou diminution trop rapide de la posologie. Les symptômes sont habituellement atypiques pouvant consister en une anorexie, des douleurs abdominales, une perte de poids, une fatigue, des céphalées, des nausées, des vomissements, une hypotension, des troubles de la conscience, une hypoglycémie et des convulsions. Il faut envisager une corticothérapie de suppléments par voie systémique couvrant la durée de la période de stress ou en cas d'intervention programmée.</p> <p>Il convient de rester prudent lors du remplacement d'un traitement préalable par INNOVAIR/FORMODUAL, notamment si un risque de freination surrénalienne par le traitement précédent est pressenti.</p> <p>La freination des fonctions surrénaliennes peut persister assez longtemps après l'arrêt de la corticothérapie par voie orale. Les patients ayant nécessité une corticothérapie à forte dose en urgence par le passé ou ayant reçu un traitement prolongé par des corticoïdes inhalés à forte dose sont également exposés à ce risque. Il conviendra donc d'évoquer le risque d'insuffisance surrénalienne persistante en cas de stress ou d'intervention programmée et envisager une corticothérapie de supplémentation dans ces situations. Un avis spécialisé peut être requis avant toute intervention en cas de freination majeure.</p> <p>La quantité d'éthanol contenu dans INNOVAIR/FORMODUAL est d'environ 7 mg par bouffée; aux doses normales, cette quantité est négligeable et ne porte pas à conséquence pour le sujet traité.</p> <p>Les patients devront se rincer la bouche ou se gargariser avec de l'eau ou encore se brosser les dents après l'inhalation de la dose prescrite, afin de réduire le risque de candidose oropharyngée.</p> <p>L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient deux principes actifs pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.</p>
<p><b><u>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</u></b></p> <p><b><u>Formotérol</u></b></p>	<p><b><u>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</u></b></p> <p><b><u>Formotérol</u></b></p>

<p>Le formotérol est un agoniste bêta<sub>2</sub>-adrénergique sélectif qui induit une relaxation des muscles lisses bronchiques en cas de bronchoconstriction. L'effet bronchodilatateur apparaît rapidement, en l'espace de 1 à 3 minutes après l'inhalation, et il persiste 12 heures après l'inhalation d'une dose unique.</p> <p><b><u>INNOVAIR/FORMODUAL</u></b></p> <p>Dans les essais cliniques menés chez des adultes, l'association de formotérol et de dipropionate de béclométhasone a amélioré les symptômes d'asthme et la fonction respiratoire et a réduit les exacerbations.</p> <p>Dans une étude menée pendant 24 semaines, l'effet de INNOVAIR/FORMODUAL sur la fonction respiratoire a été au moins équivalent à celui de l'association de dipropionate de béclométhasone et de formotérol administrés séparément et supérieur à celui du dipropionate de béclométhasone utilisé seul.</p>	<p>Le formotérol est un agoniste bêta<sub>2</sub>-adrénergique sélectif qui induit une relaxation des muscles lisses bronchiques en cas de bronchoconstriction. L'effet bronchodilatateur apparaît rapidement, en l'espace de 1 à 3 minutes après l'inhalation, et il persiste 12 heures après l'inhalation d'une dose unique.</p> <p><b><u>Efficacité clinique de INNOVAIR/FORMODUAL en traitement continu de fond</u></b></p> <p>Dans les essais cliniques menés chez des adultes, l'association de formotérol et de dipropionate de béclométhasone a amélioré les symptômes d'asthme et la fonction respiratoire et a réduit les exacerbations.</p> <p>Dans une étude menée pendant 24 semaines, l'effet de INNOVAIR/FORMODUAL sur la fonction respiratoire a été au moins équivalent à celui de l'association de dipropionate de béclométhasone et de formotérol administrés séparément et supérieur à celui du dipropionate de béclométhasone utilisé seul.</p> <p><b><u>Efficacité clinique de INNOVAIR/FORMODUAL en traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme</u></b></p> <p><i>Dans une étude de 48 semaines sur des groupes parallèles comportant 1 701 patients asthmatiques, l'efficacité d'INNOVAIR/FORMODUAL administré en traitement continu de fond (1 inhalation 2 fois par jour) et pour soulager les symptômes (jusqu'à 8 bouffées par jour au total) a été comparée à celle d'INNOVAIR/FORMODUAL en traitement continu de fond (1 inhalation 2 fois par jour) associé au salbutamol en traitement à la demande chez des patients adultes souffrant d'asthme non contrôlé modéré à sévère. Les résultats ont montré que INNOVAIR/FORMODUAL en traitement de fond et pour soulager les symptômes prolongeait de manière significative la durée de temps écoulé jusqu'à la première exacerbation grave par rapport au INNOVAIR/FORMODUAL en traitement de fond associé au salbutamol à la demande (p&lt;0,001 pour les populations ITT et PP). Le taux d'exacerbations sévères d'asthme par patient et par an a été réduit de manière significative dans les groupes « traitement de fond et pour soulager les symptômes » comparé au groupe salbutamol : 0,1476 vs 0,2239 respectivement (réduction statistiquement significative : p &lt; 0.001). Les patients du groupe « traitement de fond et pour soulager les symptômes » ont atteint une amélioration clinique significative dans le contrôle de l'asthme. Le nombre moyen d'inhalation / jour dans le traitement de secours et la proportion de patients ayant recours au traitement de secours ont diminué de manière similaire dans les deux groupes.</i></p> <p><b><u>*NB Par exacerbations sévères on entend une détérioration de l'asthme nécessitant une hospitalisation ou un traitement aux urgences ou bien un recours aux corticoïdes par voie systémique pendant plus de 3 jours</u></b></p>
---	--

	<i>Dans une autre étude clinique, une dose unique de INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg a exercé un effet bronchodilatateur rapide et a rapidement soulagé les symptômes de dyspnée, de manière similaire à celle du salbutamol 200 µg/dose, lors d'une provocation par métacholine pour l'induction d'un bronchospasme chez des patients asthmatiques.</i>
<b><u>Conditions de prescription et de délivrance</u></b>  Liste I	<b><u>Conditions de prescription et de délivrance</u></b>  Liste I

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
15 mai 2013

**INNOVAIR 100/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé**

Boîte de 120 doses (CIP : 34009 381 412 8 3)

**FORMODUAL100/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé**

Boîte de 120 doses (CIP : 34009 381 211 2 4)

Laboratoire CHIESI

DCI	dipropionate de béclo­mé­ta­son­e / fumarate de formotérol
Code ATC (année)	R03AK07 (adrénergique associé à un corticoïde pour les syndromes obstructifs des voies aériennes)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« 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 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. »

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	23 juillet 2007 (reconnaissance mutuelle)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2012	
	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 et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes

## 02 CONTEXTE

---

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux par arrêté du 15/01/2008 (JO du 18/01/2008).  
INNOVAIR et FORMODUAL sont deux spécialités identiques.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« INNOVAIR/FORMODUAL 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 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.

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

### 03.2 Posologie

« Voie inhalée.

INNOVAIR/FORMODUAL ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme. La posologie d'INNOVAIR/FORMODUAL 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.

Le dipropionate de béclométhasone contenu dans INNOVAIR/FORMODUAL se caractérise par une distribution de particules de taille extrafine ce qui conduit à une activité locale plus importante qu'avec une formulation de dipropionate de béclométhasone « non-extrafine » (100 microgrammes de dipropionate de béclométhasone en formulation « extrafine » contenus dans INNOVAIR/FORMODUAL sont équivalents à 250 microgrammes de dipropionate de béclométhasone de formulation non-extrafine). Ainsi, la dose quotidienne totale de dipropionate de béclométhasone administrée avec INNOVAIR devrait être inférieure à celle administrée avec une formulation non-extrafine. En cas de transfert d'un patient d'une formulation non-extrafine de dipropionate de béclométhasone à un traitement par INNOVAIR/FORMODUAL, il convient d'en tenir compte et de réduire la dose de béclométhasone pour l'ajuster en fonction de l'état clinique du patient.

**Posologies recommandées chez l'adulte 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 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 chez l'enfant de moins de 12 ans. Seules es données limitées sont disponibles chez l'adolescent entre 12 et 18 ans. Par conséquent, INNOVAIR/FORMODUAL n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans tant que de nouvelles données ne sont pas disponibles ;

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, 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 particulières :

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

Il n'existe pas de donnée concernant l'emploi d'INNOVAIR/FORMODUAL en cas d'insuffisance hépatique ou rénale. »

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées :

- ▶ L'étude FORTE<sup>1</sup> randomisée, ouverte, a montré l'équivalence en termes de variation du débit expiratoire (DEP) matinal à 6 mois entre l'association béclométasone/formotérol 400/24 µg/jour en 2 prises et l'association fluticasone/salmétérol 500/100 µg/jour en 2 prises dans une stratégie de réduction des doses de corticoïde inhalé chez 442 patients dont l'asthme était contrôlé pendant les 4 semaines précédant l'inclusion par 1000 µg de fluticasone + 100 µg de salmétérol par jour en 2 prises et des inhalations de secours de salbutamol.
- ▶ L'étude FACTO (non publiée) randomisée en double aveugle a montré l'équivalence en termes de VEMS pré-dose à 12 semaines entre l'association béclométasone/formotérol 400/24 µg/jour en 2 prises et l'association fluticasone/salmétérol 500/100 µg/jour en 2 prises chez 431 patients dont l'asthme était contrôlé par l'association fluticasone/salmétérol 500/100 µg/jour en 2 prises.

Ces études confirment l'efficacité d'INNOVAIR/FORMODUAL dans le traitement de l'asthme.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance :

- ▶ Les résultats de tolérance des études FORTE et FACTO : ils sont conformes aux mentions du RCP, en objectivant principalement des infections des voies aériennes supérieures, des céphalées, une dysphonie, un asthme.
- ▶ Les données internationales de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 15 janvier 2009 au 31 mai 2012 : elles n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

Il est rappelé que INNOVAIR/FORMODUAL doit être administré 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.

---

<sup>1</sup> Papi A, Nicolini G, Crimi N et al. Step-down from high dose fixed combination therapy in asthma patient: a randomized controlled trial. *Respir Res.* 2012;13:54

## 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2012), INNOVAIR a fait l'objet d'environ 634.000 prescriptions ; cette spécialité a été majoritairement prescrite dans l'asthme (47 %), les maladies pulmonaires obstructives (18 %), la bronchite (7 %), la toux (5 %) et l'asthme à prédominance allergique (5 %)

FORMODUAL est trop peu prescrit pour exploiter en exploiter les données de prescription..

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'asthme et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>2,3</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission le 7 novembre 2007, la place de l'association fixe dipropionate de bécloéthasone/fumarate de formotérol dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

# 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 7 novembre 2007 n'ont pas à être modifiées.**

## 05.1 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.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre du traitement de fond des patients atteints d'asthme persistant modéré à sévère
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il s'agit d'un médicament de deuxième intention. Le traitement par cette spécialité 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.
- ▶ Il existe des alternatives.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FORMODUAL 100/6 µg/dose et INNOVAIR 100/6 µg/dose, solutions pour inhalation en flacon pressurisé, reste important dans les indications de l'AMM.**

---

<sup>2</sup> Recommandations pour le suivi médical des patients adultes et adolescents. HAS 2004. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272363/recommandations-pour-le-suivi-medical-des-patients-asthmatiques-adultes-et-adolescents?xtmc=asthme&xtcr=8](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272363/recommandations-pour-le-suivi-medical-des-patients-asthmatiques-adultes-et-adolescents?xtmc=asthme&xtcr=8)

<sup>3</sup> Global Initiative for Asthma (GINA actualisation 2012).  
[http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2012Feb13.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2012Feb13.pdf)

## **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 selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

7 novembre 2007

**INNOVAIR 100/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé**  
**Boîte de 120 doses (CIP : 381 412-8)**

**CHIESI SA**

Dipropionate de béclométhasone / fumarate de formotérol

Liste I

Date de l'AMM : 23 juillet 2007 (Reconnaissance mutuelle)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Dipropionate de béclométhasone / fumarate de formotérol

### 1.2. Originalité

INNOVAIR contient de la béclométhasone et du formotérol de granulométrie inférieure celle de ces principes actifs contenus dans les formulations actuellement disponibles (diamètre aérodynamique médian en masse de 1,3 µm pour la béclométhasone et de 1,4 µm pour le formotérol). Ainsi, 100 µg de béclométhasone « extrafine » administrée par INNOVAIR correspondent à 250 µg de béclométhasone d'une formulation « non-extrafine » (voir 1.4 Posologie).

### 1.3. Indication

INNOVAIR 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 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.

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

### 1.4. Posologie

Voie inhalée.

INNOVAIR ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme. La posologie de INNOVAIR 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.

Le dipropionate de béclométhasone contenu dans INNOVAIR se caractérise par une distribution de particules de taille extrafine ce qui conduit à une activité locale plus importante qu'avec une formulation de dipropionate de béclométhasone « non-extrafine » (100 microgrammes de dipropionate de béclométhasone en formulation « extrafine » contenus dans INNOVAIR sont équivalents à 250 microgrammes de dipropionate de formulation non-extrafine). Ainsi, la dose quotidienne totale de dipropionate de béclométhasone administrée avec INNOVAIR devrait être inférieure à celle administrée avec une formulation non-extrafine. En cas de transfert d'un patient d'une formulation non-extrafine de dipropionate de béclométhasone à un traitement par INNOVAIR, il convient d'en tenir compte et de réduire la dose de béclométhasone pour l'ajuster en fonction de l'état clinique du patient.

#### **Posologies recommandées chez l'adulte 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 :**

En l'absence de données chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, INNOVAIR n'est pas recommandé chez ces patients.

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 de INNOVAIR, 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 particulières :

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

Il n'existe pas de donnée concernant l'emploi de INNOVAIR en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2007)

R03AK07

R : Système respiratoire

03 : Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes

A : Adrénergiques pour inhalation

K : Adrénergiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes

07 : formotérol

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

#### 2.2.1. Médicaments strictement comparables

Il s'agit des associations fixes corticoïdes / bêta-2 agoniste de longue durée d'action ayant les mêmes indications qu'INNOVAIR dans le traitement de l'asthme persistant.

- fluticasone / salmétérol : SERETIDE 50/25 µg, 125/25 µg et 250/25 µg par dose  
SERETIDE DISKUS 100/50 µg, 250/50 µg et 500/50 µg par dose
- budésonide / formotérol : SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg, 200/6 µg et 400/12 µg par dose
- béclométasone / formotérol : FORMODUAL 100/6 µg/dose (autre spécialité des laboratoires CHIESI SA strictement identique à INNOVAIR également en cours d'examen)

#### 2.2.2. Médicaments non strictement comparables

Il s'agit des spécialités contenant un corticoïde inhalé et celles contenant un bêta-2 agoniste de longue durée d'action inhalé administrées conjointement.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres médicaments indiqués dans l'asthme (bêta-2 agonistes de courte durée d'action, bronchodilatateurs anticholinergiques, bêta-2 agoniste de longue durée d'action oraux, théophyllines et ses dérivés, l'anti-leucotriène montélukast, corticoïdes oraux, l'anti-IgE omalizumab).

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni les résultats de 2 études cliniques, comparatives versus les autres associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action, randomisées, en double-aveugle :

- L'étude ICAT SY a montré, chez des patients atteints d'asthme persistant modéré à sévère mal contrôlé par un traitement corticoïde inhalé ( $\leq 1000 \mu\text{g/j}$ ), la non-infériorité de l'association béclométasone / formotérol en formulation extrafine (400/24  $\mu\text{g/j}$ ) à SYMBICORT (budésonide / formotérol 800/24  $\mu\text{g/j}$ ) sur le DEP du matin après 12 semaines de traitement.
- L'étude ICAT SE a montré, chez des patients atteints d'asthme persistant modéré à sévère mal contrôlé par un traitement corticoïde inhalé ( $\leq 1000 \mu\text{g/j}$ ), la non-infériorité de l'association béclométasone / formotérol en formulation extrafine (400/24  $\mu\text{g/j}$ ) à SERETIDE (fluticasone / salmétérol 500/100  $\mu\text{g/j}$ ) sur le DEP du matin après 12 semaines de traitement.

Trois autres études ont été fournies dont l'étude CT 03 qui a montré chez des patients atteints d'asthme persistant modéré à sévère la non-infériorité de l'association béclométasone / formotérol en formulation extrafine à la posologie de 400/24  $\mu\text{g/j}$  par rapport à l'administration conjointe de béclométasone non-extrafine (1000  $\mu\text{g/j}$ ) et de formotérol (24  $\mu\text{g/j}$ ).

### 3.2. Tolérance

Les effets indésirables pouvant être observés avec INNOVAIR sont ceux rencontrés sous dipropionate de béclométasone et sous formotérol. L'administration concomitante des 2 principes actifs n'entraîne pas d'effets indésirables spécifiques.

En cas d'utilisation prolongée de fortes doses de béclométasone (comme avec les autres corticoïdes inhalés), des effets systémiques peuvent également être observés.

### 3.3. Conclusion

La spécialité INNOVAIR comporte une association fixe de béclométasone et de formotérol 100/6  $\mu\text{g}$  par dose en formulation extrafine (100  $\mu\text{g}$  de béclométasone extrafine sont équivalents à 250  $\mu\text{g}$  de béclométasone non-extrafine). INNOVAIR a été comparé à deux autres spécialités inhalées comportant une association fixe corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action dans 2 études d'une durée de 12 semaines, randomisées, en double-aveugle chez des patients atteints d'asthme persistant modéré à sévère mal contrôlé par un traitement corticoïde inhalé (équivalent béclométasone  $\leq 1000 \mu\text{g/j}$ ).

INNOVAIR administré à la posologie de 2 inhalations 2 fois/jour a été non-inférieur à SYMBICORT TURBUHALER (budésonide / formotérol 200/6  $\mu\text{g}$  par dose, 2 inhalations 2 fois/jour) et à SERETIDE (fluticasone / salmétérol 125/25  $\mu\text{g}$  par dose, 2 inhalations 2 fois/jour).

Les effets indésirables observés avec INNOVAIR sont ceux habituellement observés avec la béclométasone et le formotérol par voie inhalée.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. 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.

Cette spécialité entre dans le cadre du traitement de fond des patients atteints d'asthme persistant modéré à sévère

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il s'agit d'un médicament de deuxième intention. Le traitement par cette spécialité 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.

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu par INNOVAIR 100/6 µg par dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé est important.

#### 4.2. Amélioration du service médical rendu

INNOVAIR 100/6 µg par dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé, association fixe de bécloéthasone et de formotérol, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités inhalées contenant une association fixe corticoïde / bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

#### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

##### 4.3.1. Stratégie thérapeutique du traitement de l'asthme :

Le suivi du patient étant centré sur le contrôle de l'asthme, la stratégie thérapeutique est adaptée au niveau de contrôle de l'asthme et du traitement de fond en cours. En cas de contrôle acceptable ou optimal, il convient de rechercher le traitement minimal efficace.

- Le traitement de l'**asthme intermittent** ne requiert la prise de bêta-2 agoniste 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 (bêta-2 agoniste d'action brève inhalés à la demande).

- ❖ **asthme léger** : traitement préventif anti-inflammatoire quotidien par corticothérapie inhalée à faible dose.

- ❖ **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 bêta-2 agoniste d'action brève est pluriquotidienne ou lorsqu'il existe des symptômes nocturnes, il est recommandé d'associer un bronchodilatateur d'action prolongée (bêta-2 agoniste inhalé d'action prolongée ou bêta-2 agoniste oral à libération prolongée). Les recommandations ANAES-AFSSAPS (2004) prévoient la possibilité de recourir d'emblée à l'association d'une corticothérapie inhalée et d'un bêta-2 agoniste inhalé d'action prolongée en cas de symptômes sévères ou de fonction respiratoire altérée.

Les anti-leucotriènes peuvent être utilisés comme traitement additionnel à la corticothérapie inhalée en tant qu'alternative aux bêta-2 agonistes d'action prolongée. La théophylline à libération prolongée est une alternative aux bêta-2 agoniste d'action prolongée (qui sont utilisés préférentiellement), surtout lorsqu'il existe des symptômes nocturnes, mais présente de nombreux inconvénients parmi lesquels la nécessité d'un suivi thérapeutique du fait de sa marge thérapeutique étroite, de ses nombreux effets indésirables et de ses nombreuses interactions médicamenteuses.

- ❖ **asthme sévère** : il nécessite le plus souvent l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée, de bronchodilatateurs d'action prolongée (bêta-2 agoniste inhalés d'action prolongée, théophyllines à libération prolongée ou bêta-2 agoniste oral à libération prolongée, voire d'un anticholinergique), et d'une corticothérapie orale. 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 bêta-2 agoniste de longue durée d'action, le traitement additionnel par omalizumab (anti IgE) peut être une alternative à la corticothérapie orale.

#### 4.3.2. Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

INNOVAIR100/6 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.

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

La population cible de INNOVAIR 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 3,5 millions de patients (INED 2006).

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 735.000 patients.

INNOVAIR étant indiqué uniquement chez l'adulte, sa population cible peut être estimée à 615.000 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 les indications et posologies de l'AMM.

Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%