

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis**  
**17 février 2016**

*dipropionate de béclométhasone, fumarate de formotérol dihydraté*

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

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

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

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

Laboratoire CHIESI

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

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

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

## 02 CONTEXTE

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

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

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

### « Asthme

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

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

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

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

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

## 04 POSOLOGIE

---

### « Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

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

#### Populations spécifiques :

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

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

## 05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 05.1 Médicaments

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

### 05.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

#### ► Conclusion

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

---

<sup>1</sup> Du RCP

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

Spécialité Laboratoire	DCI	Indications dans la BPCO	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/ non
<b>SERETIDE DISKUS</b> 500/50 µg/dose  <i>GlaxoSmithKline</i>	Salmétérol propionate de fluticasone,	Traitement symptomatique de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré avant administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 60 % de la valeur théorique, et présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.	18/07/2012 (RI)	Modéré	Sans objet	Oui
<b>SYMBICORT TURBUHALER</b> 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose,  <i>AstraZeneca</i>	Formotérol, budésonide	Traitement symptomatique de la BPCO sévère (VEMS < 50% de la valeur théorique) chez les patients présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action.	18/07/2012 (RI)	Modéré	Sans objet	Oui
<b>RELVAR ELLIPTA</b> 92/22 µg,  <i>GlaxoSmithKline</i>	Vilantérol, Furoate de fluticasone	RELVAR ELLIPTA est indiqué en traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.	17/12/2014	Modéré	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste longue durée d'action dans le traitement symptomatique continu de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.	Oui
<b>DUORESP SPIROMAX</b>  <i>Teva Santé</i>	Formotérol, budésonide	Traitement symptomatique des patients présentant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.	04/03/2015	Modéré	DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg et 320/9 µg, poudre pour inhalation, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SYMBICORT TURBUHALER dans la prise en charge de l'asthme persistant et de la BPCO sévère chez l'adulte.	Non rembour- sable à ce jour

## 06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

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

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

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

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

## 07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

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

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

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

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

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

---

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

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

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

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

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

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

Les corticoïdes par voie générale ne sont pas recommandés.

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

---

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

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

## 08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 08.1 Service Médical Rendu

- ▶ La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ▶ INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose, poudre pour inhalation est un traitement symptomatique des patients ayant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques sous forme d'association fixe inhalée de corticoïde et de bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

#### ▶ Intérêt de santé publique :

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

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

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

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

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

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

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

► Taux de remboursement proposé : 30 %

## 08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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

## 08.3 Population cible

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

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

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

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

## 09 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

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

---

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

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

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

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