



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

29 février 2012

**ASMANEX TWISTHALER 200 µg/dose, poudre pour inhalation**

Inhalateur de 30 doses (CIP : 359 243-2)

Inhalateur de 60 doses (CIP : 359 244-9)

**ASMANEX TWISTHALER 400 µg/dose, poudre pour inhalation**

Inhalateur de 30 doses (CIP : 359 245-5)

Inhalateur de 60 doses (CIP : 359 246-1)

**Laboratoires MSD France**

Furoate de mométasone

Code ATC : R03BA07

Liste I

Date de l'AMM : 19 juin 2002

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Furoate de mométasone

### 1.2. Indication

« Traitement continu de l'asthme persistant. »

### 1.3. Posologie

« Voie inhalée exclusivement.

Réservé à l'adulte et à l'adolescent à partir de 12 ans.

La posologie sera adaptée en fonction de la sévérité de l'asthme (voir ci-dessous). »

Asthme persistant léger à modéré : la posologie initiale recommandée pour la plupart des patients est de 400 microgrammes une fois par jour. Des données suggèrent un meilleur contrôle de l'asthme lorsque la dose journalière est administrée le soir. Certains patients seront mieux contrôlés par l'administration de 400 microgrammes en deux prises par jour (200 microgrammes matin et soir).

La posologie d'ASMANEX TWISTHALER est individuelle et la dose minimale efficace devra toujours être recherchée. La posologie de 200 microgrammes une fois par jour administrée le soir peut être une dose d'entretien suffisante pour certains patients.

Asthme persistant sévère : la posologie initiale recommandée est de 400 microgrammes deux fois par jour et correspond à la dose maximale recommandée. Lorsque les symptômes sont contrôlés, il conviendra de rechercher la dose minimale efficace.

Chez les patients présentant un asthme sévère et recevant une corticothérapie orale, ASMANEX TWISTHALER sera initié en association au traitement corticoïde en cours. Après une semaine environ, la diminution progressive de la corticothérapie orale pourra être envisagée en réduisant la dose quotidienne ou en ne l'administrant qu'un jour sur deux. En fonction de la réponse du patient, cette dose sera maintenue une à deux semaines avant d'envisager le palier suivant. Dans la majorité des cas, chaque réduction de dose ne doit pas dépasser 2,5 mg de prednisone par jour ou son équivalent. Toute tentative de sevrage de la corticothérapie orale ne devra être envisagée que très progressivement. Durant la période de réduction de la corticothérapie orale, il convient de rester vigilant sur le risque de destabilisation de l'asthme (avec éventuellement des mesures objectives des fonctions ventilatoires), ou d'insuffisance surrénale.

Il conviendra d'informer le patient qu'ASMANEX TWISTHALER n'est pas destiné à être utilisé « à la demande » pour le traitement des symptômes aigus mais qu'il doit être administré en continu pour assurer le maintien du bénéfice thérapeutique lorsque les symptômes ont régressé.

#### Critères :

Asthme persistant léger : symptômes plus de 1 fois par semaine mais moins de 1 fois par jour ; survenue de crises pouvant affecter l'activité et le sommeil ; symptômes d'asthme nocturne plus de 2 fois par mois ; DEP ou VEMS > 80 % des valeurs prédites, variabilité du DEP entre 20-30 %

*Asthme persistant modéré* : symptômes quotidiens ; crises retentissant sur l'activité et le sommeil ; symptômes d'asthme nocturne plus de 1 fois par semaine ; utilisation quotidienne d'un bêta-2-mimétique d'action brève ; DEP ou VEMS > 60 % et < 80 % des valeurs prédites, variabilité du DEP > 30 %

*Asthme persistant sévère* : symptômes permanents ; crises fréquentes ; symptômes d'asthme nocturne fréquents ; activités physiques limitées par les symptômes d'asthme ; DEP ou VEMS = 60 % des valeurs prédites, variabilité > 30 %

Populations particulières :

*Enfants de moins de 12 ans* : il n'existe pas de donnée clinique suffisante dans cette tranche d'âge.

*Patients de plus de 65 ans* : aucune adaptation de posologie n'est à prévoir. »

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2011)

R	:	Système respiratoire
R03	:	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
R03B	:	Autres Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes pour inhalation
R03BA	:	Glucocorticoïdes
R03BA07	:	mométasone

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

#### 2.2.1 Médicaments strictement comparables

Corticoïdes sous forme de poudre pour inhalation indiqués dans le traitement continu de l'asthme persistant :

béclométasone :	ASMABEC CLICKHALER 100 et 250 µg/dose BEMEDREX EASYHALER 200 µg/dose MIFLASONE 100 µg, 200 µg et 400 µg PROLAIR AUTOHALER 250 µg/dose (non commercialisé) QVAR AUTOHALER 100 µg/dose
budésonide :	MIFLONIL 200 et 400 µg/dose PULMICORT TURBUHALER 100, 200 et 400 µg/dose NOVOPULMON NOVOLIZER 200 et 400 µg/dose
fluticasone :	FLIXOTIDE DISKUS 100, 250 et 500 µg/dose

Ces médicaments ont un SMR important.

#### 2.2.2 Médicaments non strictement comparables

Corticoïdes sous forme de suspension ou solution pour inhalation en flacon pressurisé indiqués dans le traitement continu de l'asthme persistant :

béclométasone :	BECLOJET 250 µg/dose BECLOMETASONE TEVA 50 et 250 µg/dose BECLONE 250 µg/dose (non commercialise)
-----------------	---

BECLOSPRAY 50 et 250 µg/dose  
BECOTIDE 250 µg/dose  
ECOBEC 250 µg/dose  
NEXXAIR 100 µg/dose (non commercialisé)  
SPIR 250 µg/dose (non commercialisé)

budésonide : PULMICORT 100 µg/dose et 200 µg/dose  
fluticasone : FLIXOTIDE 50, 125 et 250 µg/dose

Ces médicaments ont un SMR important.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres médicaments indiqués dans le traitement de fond de l'asthme persistant : corticoïdes inhalés en nébulisation, bêta-2 agonistes de longue durée d'action, associations fixes corticoïdes + bêta-2 agonistes de longue durée d'action, montélukast, théophylline et dérivés, anti IgE (omalizumab).

## 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni deux études cliniques randomisées en double aveugle ayant comparé le furoate de mométasone à un autre corticoïde inhalé, l'une versus budésonide et l'autre versus propionate de fluticasone. Ces études ont déjà été évaluées par la Commission de la transparence (avis du 18 décembre 2002 relatif à une première demande d'inscription Sécurité Sociale et Collectivités pour ASMANEX TWISTHALER).

Deux études cliniques (dont une de non-infériorité) supplémentaires, dans lesquelles le furoate de mométasone a été comparée au propionate de fluticasone, sont présentées.

Une méta-analyse comparant différents corticoïdes inhalés a été fournie. Il ne sera pas tenu compte de cette analyse dans la mesure où il s'agit de comparaisons indirectes.

#### 3.1.1 Rappel des données précédentes

##### ➤ **Etude versus budésonide dans l'asthme persistant modéré<sup>1</sup>**

Etude randomisée en double aveugle ayant comparé pendant 12 semaines le furoate de mométasone à différents dosages au budésonide sous forme de poudre pour inhalation, chez 730 patients âgés de 12 ans et plus ayant un asthme persistant modéré.

#### Critères d'inclusion :

- âge  $\geq$  12 ans ;
- asthme persistant modéré depuis au moins 6 mois traité par corticoïde inhalé depuis au moins 1 mois et à dose stable depuis 2 semaines ;
- VEMS compris entre 60 et 90 % de la valeur théorique mesuré au moins 6 heures après la dernière administration d'un bêta-2 agoniste de courte durée d'action ou au moins 2 semaines après l'administration d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ;

<sup>1</sup> Bousquet J et al. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate dry powder to budesonide Turbuhler. Eur Respir J. 2000;16(5):808-16

- augmentation du VEMS en valeur absolue supérieure ou égale à 12 % avec une augmentation du volume en valeur absolue d'au moins 200 ml lors du test de réversibilité à la visite d'inclusion ou dans les 12 mois précédents.

Groupes de traitement :

- furoate de mométasone : 400 µg 2x/j, 200 µg 2x/j ou 100 µg 2x/j
- budésonide : 400 µg 2x/j

Critère de jugement principal : variation moyenne du VEMS après 12 semaines de traitement.

Parmi les critères de jugement secondaires : variation moyenne de la capacité vitale forcée (CVF), du débit expiratoire de pointe (DEP), utilisation du salbutamol, toux, réveils nocturnes.

Résultats :

L'efficacité du furoate de mométasone, aux posologies 400 et 800 µg/j en 2 prises, a été significativement supérieure à celle du budésonide 400 µg 2x/j sur la variation du VEMS entre la visite initiale et la visite finale (critère principal de jugement) (voir tableau 1). La différence observée (100 ml) est modeste et peu cliniquement pertinente.

**Tableau 1 :** Résultats sur la variation moyenne après 12 semaines des différents critères de jugement

Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales :	Furoate de mométasone			Budésonide
	100 µg 2x/j	200 µg 2x/j	400 µg 2x/j	400 µg 2x/j
<b>N</b>	185	176	188	181
<b>VEMS (l)</b>	0,1 ± 0,03	0,16 ± 0,03 *	0,16 ± 0,03 *	0,06 ± 0,03
<b>VEMS %</b>	79,6 ± 1,1	81,6 ± 1,2 *	83,0 ± 1,2 *	77,9 ± 1,1
<b>CVF (l)</b>	0,07 ± 0,04	0,16 ± 0,04	0,15 ± 0,04	0,06 ± 0,04
<b>DEP soir (l/min)</b>	18,20 ± 5,3	37,84 ± 5,4	37,31 ± 5,2	24,75 ± 5,3
<b>Toux du soir</b>	- 0,07	- 0,17	- 0,27 *	- 0,10
<b>Réveils nocturnes</b>	-0,06	-0,09	-0,16	-0,07
<b>Utilisation du salbutamol (µg/j)</b>	- 45,86	- 90,66 *	- 72,13	- 33,90

\* : p < 0,05 par rapport au budésonide

➤ **Etude versus propionate de fluticasone dans l'asthme persistant modéré<sup>2</sup>**

Etude randomisée en double aveugle ayant comparé pendant 12 semaines le furoate de mométasone à différents dosages au propionate de fluticasone sous forme de poudre pour inhalation, chez 733 patients âgés de 12 ans et plus ayant un asthme persistant modéré.

Critères d'inclusion :

- âge ≥ 12 ans ;
- asthme persistant modéré depuis au moins 6 mois traité par corticoïde inhalé depuis au moins 1 mois et à dose stable depuis 2 semaines ;
- VEMS compris entre 60 et 90 % de la valeur théorique mesuré à un intervalle de temps suffisant après la dernière utilisation d'un bronchodilatateur, d'un antihistaminique, d'un décongestionnant ou d'un corticoïde ;

<sup>2</sup> O'Connor B et al. Dose-ranging study of mometasone furoate dry powder inhaler in the treatment of moderate persistent asthma using fluticasone propionate as an active comparator. Ann Allergy Asthma Immunol. 2001;86(4):397-404

- augmentation du VEMS en valeur absolue supérieure ou égale à 12 % avec une augmentation du volume en valeur absolue d'au moins 200 ml lors du test de réversibilité à la visite d'inclusion.

Groupes de traitement :

- furoate de mométasone : 400 µg 2x/j, 200 µg 2x/j, 100 µg 2x/j
- propionate de fluticasone : 250 µg 2x/j

Critère de jugement principal : variation du VEMS après 12 semaines de traitement.

Critères de jugement secondaires : variation moyenne du débit expiratoire moyen (DEM 25%-75%), CVF, DEP, utilisation de salmétérol, réveils nocturnes, toux.

Résultats :

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes, ni sur la variation du VEMS après 12 semaines de traitement (critère de jugement principal, voir tableau 2), ni sur les critères de jugement secondaires.

**Tableau 2 :** Résultats sur la variation moyenne du VEMS après 12 semaines (critère de jugement principal)

Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales :	Fuorate de mométasone			Propionate de fluticasone
	100 µg 2x/j	200 µg 2x/j	400 µg 2x/j	250 µg 2x/j
<b>N</b>	182	182	184	184
<b>VEMS (l)</b>	0,07 ± 0,04	0,16 ± 0,04	0,19 ± 0,04	0,16 ± 0,04

3.1.2 Nouvelles données

➤ **Etude versus propionate de fluticasone dans l'asthme persistant modéré à sévère<sup>3</sup>**

Etude de non-infériorité randomisée ouverte, 12 semaines, ayant comparé le furoate de mométasone au propionate de fluticasone chez 203 patients adultes atteints d'asthme persistant modéré à sévère.

Critères d'inclusion :

- âge ≥ 18 ans ;
- asthme persistant modéré à sévère depuis au moins 12 mois ;
- traitement stable par corticoïde inhalé en monothérapie ou en association avec un bêta-2 agoniste de longue durée d'action durant les 2 semaines précédant l'inclusion ;
- VEMS ≥ 60 % de la valeur théorique ou de leur meilleure valeur personnelle durant les 12 mois précédant l'inclusion ;
- La diminution de la fonction pulmonaire et l'augmentation des symptômes asthmatiques durant le traitement par corticoïde inhalé devaient être minimales.

Groupes de traitement :

- furoate de mométasone : 200 µg 2x/j
- propionate de fluticasone : 250 µg 2x/j

<sup>3</sup> Harnest U et al. comparison of mometasone furoate dry powder inhaler and fluticasone propionate dry powder inhaler in patients with moderate to severe persistent asthma requiring high-dose inhaled corticosteroid therapy: findings from a noninferiority trial. J Asthma. 2008;45(3):215-20

Critère de jugement principal : variation moyenne du DEP matinal après 12 semaines de traitement. Il pouvait être conclu à la non-infériorité du furoate de mométasone au propionate de fluticasone si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC<sub>95%</sub>) de la différence entre les traitements était supérieure au seuil de -10 %.

Résultats :

La variation du DEP matinal après 12 semaines de traitement a été de +7,8 % avec le furoate de mométasone et de +7,7 % avec le propionate de fluticasone. La non-infériorité du furoate de mométasone par rapport au propionate de fluticasone a été démontrée avec un IC<sub>95%</sub> de la différence entre les traitements égal à [-4,5 ; + 5,7] dont la borne inférieure est supérieure au seuil de non-infériorité de -10 %.

➤ **Etude versus propionate de fluticasone dans l'asthme persistant modéré<sup>4</sup>**

Etude randomisée ouverte ayant comparé pendant 8 semaines le furoate de mométasone au propionate de fluticasone, chez 167 patients âgés de 12 ans et plus ayant un asthme persistant modéré.

Critères d'inclusion :

- âge ≥ 12 ans ;
- asthme persistant modéré depuis au moins 6 mois traité par propionate de fluticasone inhalé depuis au moins 1 mois ;
- VEMS compris entre 60 et 90 % de la valeur théorique mesuré au moins 6 heures après la dernière administration d'un bêta-2 agoniste de courte durée d'action ou au moins 12 heures après l'administration d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ;
- augmentation du VEMS en valeur absolue supérieure ou égale à 12 % avec une augmentation du volume en valeur absolue d'au moins 200 ml lors du test de réversibilité à la visite d'inclusion.

Groupes de traitement :

- furoate de mométasone : 400 µg/j en 1 prise le soir
- propionate de fluticasone : 250 µg 2x/j

Critère de jugement principal : variation moyenne du VEMS après 8 semaines de traitement.

Résultats :

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes sur la variation moyenne du VEMS après 8 semaines de traitement (+4,58 % avec le furoate de mométasone versus +6,98 % avec le propionate de fluticasone, p = 0,35).

### 3.2. Effets indésirables

L'événement indésirable le plus fréquemment observé avec le furoate de mométasone est une candidose (6 % avec 200 µg et 15 % avec 400 µg en 2 prises par jour). L'incidence est plus faible avec une administration par jour (1 %).

Les autres événements indésirables fréquents sont une pharyngite (2 % pour une administration en 1 prise par jour de 200 ou 400 µg, 2 % avec 200 µg et 6 % avec 400 µg en 2 prises par jour), une dysphonie (1 % avec 200 µg et 2 % avec 400 µg en 2 prises par jour).

Comme avec les autres médicaments inhalés pour l'asthme, un bronchospasme peut survenir immédiatement après la prise.

---

<sup>4</sup> Wardlaw A et al. Efficacy and safety of mometasone furoate dry powder inhaler vs fluticasone propionate metered-dose inhaler in asthma subjects previously using fluticasone propionate. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004;93(1):49-55

Comme avec les autres corticoïdes inhalés, des effets systémiques peuvent apparaître lorsqu'ils sont prescrits à très forte dose ou pendant des périodes prolongées (insuffisance surrénale, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome).

Le profil de tolérance du furoate de mométasone est similaire à celui des autres corticoïdes inhalés.

Les données de pharmacovigilance ont été fournies (PSUR couvrant la période du 23 mai 2006 au 22 mai 2010). Ces données ont confirmé le profil de tolérance connu du furoate de mométasone.

### **3.3. Conclusion**

L'efficacité et la tolérance du furoate de mométasone ont été évaluées par rapport au budésonide et au propionate de fluticasone.

Dans une étude randomisée en double aveugle, le furoate de mométasone a été supérieur au budésonide de façon statistiquement significative en termes de variation moyenne du VEMS après 12 semaines de traitement chez des patients âgés de 12 ans et plus ayant un asthme persistant modéré. Cependant, la différence entre les traitements observée (100 ml) est peu cliniquement pertinente.

Le furoate de mométasone (400 µg par jour en 1 ou 2 prises) a été comparé au propionate de fluticasone dans 3 études randomisées, dont une de non-infériorité, chez des patients âgés de 12 ans et plus atteints d'asthme modéré ou modéré à sévère. Aucune différence significative entre ces traitements n'a été observée dans les 2 études de supériorité (l'une en double aveugle, l'autre ouverte) sur la variation moyenne du VEMS après 8 ou 12 semaines de traitement. La non-infériorité du furoate de mométasone par rapport au propionate de fluticasone a été démontrée en termes de variation du DEM du matin après 12 semaines de traitement (étude ouverte).

Le profil de tolérance du furoate de mométasone est similaire à celui des autres corticoïdes inhalés.

## 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.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe de nombreuses alternatives.

Le service médical rendu par ASMANEX TWISTHALER 200 µg/dose et 400 µg/dose, poudre pour inhalation, **est important**.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

ASMANEX TWISTHALER 200 µg/dose et ASMANEX TWISTHALER 400 µg/dose, poudre pour inhalation n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) par rapport aux autres corticoïdes inhalés indiqués dans le traitement de l'asthme persistant.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de l'**asthme intermittent** requiert seulement la prise de bêta-2 agonistes de courte durée d'action inhalés lorsqu'une gêne respiratoire apparaît.

Le traitement de l'**asthme persistant** est fonction du stade :

Un traitement de fond est associé au traitement des symptômes (bêta-2 agonistes de courte durée d'action inhalés à la demande) :

#### **Asthme léger :**

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

#### **Asthme modéré :**

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

#### **Asthme sévère :**

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

procède à des tentatives régulières visant à en réduire le niveau ou à la supprimer. Le but de l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée et de bronchodilatateurs d'action prolongée est de retarder ou réduire au minimum le recours à une corticothérapie orale continue.

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

La population cible d'ASMANEX TWISTHALER est définie par les patients âgés de 12 ans et plus ayant un asthme persistant.

Selon une enquête épidémiologique française<sup>5</sup>, la prévalence de l'asthme en France est estimée à 6,7 %, ce qui, rapporté à la population française (INED 2012) représente environ 4,36 millions de patients.

La prévalence de l'asthme est de 6,2 % chez les moins de 5 ans, 8,7 % chez les 5-9 ans et 6,1 % chez les 10-14 ans. En faisant l'approximation d'une prévalence de 6,1 % sur la tranche d'âge 10-11 ans, la population des patients asthmatiques âgés de 0 à 11 ans peut être estimée à 856.923 patients sur la base des données (INED 2012).

Par conséquent, la population des patients asthmatiques âgés de 12 ans et plus représenterait environ 3,52 millions de patients.

Selon cette même enquête, environ 30 % des patients auraient un asthme persistant. D'après une enquête de la CNAMTS (2008), cette population représenterait 50 % des patients asthmatiques.

Par conséquent, la population des patients de 12 ans et plus ayant un asthme persistant, population cible d'ASMANEX TWISTHALER, serait comprise entre 1,05 et 1,76 millions de patients.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

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

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

---

<sup>5</sup> Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L et al. (Institut de recherche et documentation en économie de la santé). L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. <http://www.irdes.fr/Publications/rapports2011/rap1820.pdf>