



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

18 juillet 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 25/08/2006 (JO du 23/12/2008).

**SYMBICORT TURBUHALER 100/6 microgrammes par dose, poudre pour inhalation**  
**Boîte de 120 doses (CIP : 356 582-0)**

**SYMBICORT TURBUHALER 200/6 microgrammes par dose, poudre pour inhalation**  
**Boîte de 120 doses (CIP : 356 584-3)**

**SYMBICORT TURBUHALER 400/12 microgrammes par dose, poudre pour inhalation**  
**Boîte de 60 doses (CIP : 359 973-0)**

**Laboratoire ASTRAZENECA**

Budésonide, fumarate de formotérol dihydraté

Liste I

Date de l'AMM :

SYMBICORT TURBUHALER 100/6 et 200/6 microgrammes par dose : 12 mars 2001

SYMBICORT TURBUHALER 400/12 microgrammes par dose : 6 août 2002

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Budésonide, fumarate de formotérol dihydraté

### 1.2. Indications

**SYMBICORT TURBUHALER 100/6 microgrammes par dose**  
**SYMBICORT TURBUHALER 200/6 microgrammes par dose**  
**SYMBICORT TURBUHALER 400/12 microgrammes par dose**

#### Asthme

« SYMBICORT Turbuhaler 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 : le dosage SYMBICORT Turbuhaler 100/6 microgrammes par dose n'est pas adapté au traitement de l'asthme persistant sévère. »

**SYMBICORT TURBUHALER 200/6 microgrammes par dose**  
**SYMBICORT TURBUHALER 400/12 microgrammes par dose**

#### Bronchopneumopathies chroniques obstructives

« 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. »

### 1.3. Posologie

« Voie inhalée. »

#### **ASTHME**

« SYMBICORT Turbuhaler ne doit pas être utilisé pour l'initiation d'un traitement antiasthmatique.

La posologie est individuelle. Le dosage de SYMBICORT Turbuhaler sera prescrit en fonction de la sévérité de la maladie.

Que ce soit à l'initiation ou pendant les phases d'adaptation du traitement, si les dosages disponibles de l'association fixe de SYMBICORT ne permettent pas d'ajuster la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état clinique du patient, bêta2-agonistes et corticostéroïdes devront être administrés individuellement.

Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage prescrit de SYMBICORT est adapté à un traitement optimal du patient.

Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace permettant d'obtenir le contrôle des symptômes. Lorsque celui-ci est obtenu avec la posologie minimale recommandée, l'administration d'un corticoïde seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace. »

## ➤ **SYMBICORT TURBUHALER 100 ou 200/6 microgrammes par dose**

Il existe deux modalités thérapeutiques d'administration de SYMBICORT 100/6 microgrammes par dose et 200/6 microgrammes par dose :

- A. SYMBICORT 100/6 microgrammes par dose ou 200/6 microgrammes par dose utilisés en traitement continu de fond :

SYMBICORT est utilisé comme traitement continu de fond et un bronchodilatateur d'action rapide est utilisé séparément pour soulager les symptômes d'asthme.

- B. SYMBICORT 100/6 microgrammes par dose ou 200/6 microgrammes par dose sont utilisés à la fois en traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme :

SYMBICORT est utilisé à la fois en traitement continu de fond et, en cas de besoin, en réponse à la survenue de symptômes d'asthme pour les soulager.

### **A. SYMBICORT 100/6 microgrammes par dose et 200/6 microgrammes par dose utilisés en traitement continu de fond :**

Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence à leur disposition leur bronchodilatateur d'action rapide en traitement de secours pour soulager les symptômes aigus d'asthme.

#### **SYMBICORT TURBUHALER 100/6 microgrammes par dose**

##### **« Posologie préconisée**

Adultes (18 ans et plus) : 1-2 inhalations deux fois par jour.

Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à une dose maximum de 4 inhalations deux fois par jour (dose maximum).

Adolescents (12-17 ans) : 1-2 inhalations deux fois par jour.

Enfants (6 ans et plus) : 2 inhalations deux fois par jour

Enfants de moins de 6 ans : SYMBICORT n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans. »

#### **SYMBICORT TURBUHALER 200/6 microgrammes par dose**

##### **« Posologie préconisée**

Adultes (18 ans et plus) : 1-2 inhalations deux fois par jour.

Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à une dose maximum de 4 inhalations deux fois par jour.

Adolescents (12-17 ans) : 1-2 inhalations deux fois par jour.

Enfants (6 ans et plus) : un dosage plus faible de SYMBICORT est disponible pour les traitements des enfants de 6 à 11 ans. »

« En pratique courante, lorsque les symptômes ont régressé avec deux prises quotidiennes, un rythme d'administration en une prise par jour peut éventuellement être envisagé dans le cadre de la recherche de la dose minimale efficace si le médecin estime nécessaire de maintenir un traitement par bêta-2 mimétique longue durée d'action pour le contrôle des symptômes.

Une augmentation de la consommation de bronchodilatateur à action rapide est le signe d'une déstabilisation de la maladie sous-jacente et nécessite une réévaluation du traitement de l'asthme.»

### **« B. SYMBICORT 100/6 microgrammes par dose et 200/6 microgrammes par dose sont utilisés à la fois en traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme :**

Les patients prennent quotidiennement SYMBICORT en traitement continu de fond et utilisent SYMBICORT en cas de besoin en réponse à la survenue de symptômes d'asthme pour les soulager. Les patients devront être informés qu'ils doivent avoir en permanence SYMBICORT à leur disposition en traitement de secours.

L'utilisation de SYMBICORT 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 aux bêta-2 mimétiques de courte durée d'action inhalés,
- 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 SYMBICORT pour soulager leurs symptômes d'asthme. »

### **« Posologie préconisée**

#### **Adultes (18 ans et plus) :**

La dose recommandée en traitement continu de fond est de 2 inhalations par jour, administrées en deux prises par jour (1 inhalation matin et soir), ou en une prise (2 inhalations le matin ou le soir). Chez certains patients, une dose quotidienne de fond de 2 inhalations deux fois par jour peut être nécessaire. En cas de besoin, pour soulager les symptômes, les patients prendront 1 inhalation supplémentaire de SYMBICORT. Si les symptômes persistent après quelques minutes, l'inhalation sera renouvelée.

Ne pas prendre plus de 6 inhalations en une seule fois.

Une dose totale quotidienne de plus de 8 inhalations n'est généralement pas nécessaire ; toutefois, une dose totale allant jusqu'à 12 inhalations pourra être utilisée sur une période limitée. Il convient de fortement recommander aux patients utilisant plus de 8 inhalations par jour de prendre un avis médical. Ils devront être réévalués et leur traitement de fond reconsidéré.

#### **Enfants et adolescents de moins de 18 ans :**

**Chez les enfants et les adolescents, il n'est pas recommandé d'utiliser SYMBICORT selon la modalité thérapeutique décrite ci-dessus** dans ce paragraphe B : utilisation de SYMBICORT à la fois en traitement continu de fond et pour soulager les symptômes d'asthme. »

### **➤ SYMBICORT TURBUHALER 400/12 microgrammes par dose**

**Adultes (18 ans et plus) :** 1 inhalation deux fois par jour.

Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à un maximum de 2 inhalations deux fois par jour.

**Adolescents (12-17 ans) :** 1 inhalation deux fois par jour.

**Enfants de 6 ans et plus :** un dosage plus faible de SYMBICORT est disponible pour le traitement des enfants de 6 à 11 ans.

SYMBICORT Turbuhaler 400/12 µg par dose devra être utilisé exclusivement en traitement de fond continu. Des dosages plus faibles sont disponibles pour une utilisation de SYMBICORT à la fois pour le traitement continu et pour soulager les symptômes d'asthme.

## **BPCO**

### **SYMBICORT TURBUHALER 200/6 microgrammes par dose**

*« Adultes : 2 inhalations deux fois par jour. »*

### **SYMBICORT TURBUHALER 400/12 microgrammes par dose**

*« Adultes : 1 inhalation deux fois par jour. »*

## **Populations à risque**

### **SYMBICORT TURBUHALER 100/6 microgrammes par dose**

### **SYMBICORT TURBUHALER 200/6 microgrammes par dose**

### **SYMBICORT TURBUHALER 400/12 microgrammes par dose**

- « Sujets âgés : il n'y a pas de recommandation posologique particulière chez ces sujets.
- Insuffisants rénaux et insuffisants hépatiques : aucune donnée n'est disponible dans ces populations. Néanmoins, compte tenu du métabolisme essentiellement hépatique du budésonide et du formotérol, une augmentation de l'exposition systémique chez les insuffisants hépatiques sévères est présagée. »

## **2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION**

### Avis de la Commission du 9 mai 2001

Inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités de SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg par dose et 200/6 µg par dose.

« Le service médical rendu par SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg par dose est important. »  
« SYMBICORT TURBUHALER partage l'amélioration du service médical rendu par SERETIDE DISKUS (niveau IV, avis du 27 septembre 2000) en termes d'observance par rapport à l'administration séparée d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. »

### Avis de la Commission du 18 décembre 2002

Modification des conditions d'inscription pour une extension de l'indication à l'enfant de 6 à 11 ans de SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg par dose.

« Le service médical rendu par SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg par dose est important »  
« SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg par dose partage l'amélioration du service médical rendu par SERETIDE DISKUS (niveau IV, avis du 27 septembre 2000) en termes d'observance par rapport à l'administration séparée d'un β-2 agoniste de longue durée d'action et d'un glucocorticoïde. »

### Avis de la Commission du 18 décembre 2002

Inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités de SYMBICORT TURBUHALER 400/12 µg par dose.

« Le service médical rendu par SYMBICORT TURBUHALER 400/12 µg par dose est important. »  
« SYMBICORT TURBUHALER 400/12 µg par dose est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg par dose. »

### Avis de la Commission du 14 janvier 2004

Modification des conditions d'inscription pour une extension d'indication au traitement symptomatique de la BPCO sévère.

Le service médical rendu par SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg par dose et 400/12 µg par dose est faible.

Ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à la prise en charge habituelle de ces patients.

### Avis de la Commission du 18 octobre 2006

#### Renouvellement d'inscription.

#### Dans l'asthme

« 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.

Les spécialités SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg/dose, 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose entrent dans le cadre du traitement de fond des patients atteints d'asthme persistant modéré.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il s'agit de médicaments de deuxième intention. Le traitement par ces spécialités 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 les spécialités SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg/dose, 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose est important. »

#### Dans la BPCO

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

Du fait de la faible quantité d'effet associée à l'adjonction d'un corticoïde inhalé à dose élevée à un bronchodilatateur de longue durée d'action, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est faible.

Les spécialités SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO chez des patients ayant un VEMS <50 %, présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.

Il n'y a pas lieu d'associer systématiquement un corticoïde inhalé à un bronchodilatateur de longue durée d'action dans le traitement de la BPCO.

Cette spécialité est un traitement de seconde intention, en cas d'échec d'un traitement continu par un bronchodilatateur de longue durée d'action, dans un groupe très restreint de patients. Par conséquent, et étant donné une quantité d'effet réduite, la place de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique est très limitée.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse de seconde intention après échec d'un traitement bronchodilatateur de longue durée d'action dans le traitement de la BPCO sévère.

Le service médical rendu par les spécialités SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose est modéré. »

## Avis de la Commission du 4 juillet 2007

Modification de la posologie : ajout du traitement « à la demande ».

« 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.

La spécialité SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg/dose entre dans le cadre du traitement des patients atteints d'asthme persistant modéré soit en traitement de fond soit, chez les patients de 18 ans et plus, en traitement de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme.

La spécialité SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose entre dans le cadre du traitement des patients atteints d'asthme persistant modéré à sévère soit en traitement de fond soit, chez les patients de 18 ans et plus, en traitement de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme.

Intérêt de santé publique dans le cadre de l'utilisation de SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg et 200/6 µg par dose en traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme :

Le fardeau de santé publique représenté par l'asthme est important. Le fardeau correspondant à la sous-population des patients pouvant bénéficier de SYMBICORT TURBUHALER en traitement de fond et des symptômes de l'asthme persistant (modéré pour le dosage 100/6 µg par dose et modéré à sévère pour le dosage 200/6 µg par dose) n'est pas quantifiable.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique de l'asthme constitue un besoin de santé publique.

Au vu des données des essais cliniques, il n'est pas attendu de ces spécialités un impact sur la réduction de la morbi-mortalité liée à l'asthme par rapport à la prise en charge thérapeutique actuelle.

La transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée compte tenu notamment d'un risque potentiel de diminution de l'observance du traitement de fond par SYMBICORT au profit d'une prise à la demande, pouvant se traduire par une augmentation des exacerbations sévères.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg et 200/6 µg par dose dans cette nouvelle modalité de traitement.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il s'agit de médicaments de deuxième intention. Le traitement par ces spécialités 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.

Les spécialités SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg et 200/6 µg par dose conservent un service médical rendu important. »

## 3 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 3.1. Classement ATC (2011)

- 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.

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

#### 3.2.1. Médicaments strictement comparables

##### **Dans l'asthme :**

Bronchodilatateurs de longue durée d'action en association fixe avec un corticoïde indiqués dans le traitement continu de l'asthme :

- fluticasone + salmétérol :

Poudre pour inhalation :      SERETIDE DISKUS 100/50 µg/dose (à partir de 4 ans)  
   SERETIDE DISKUS 250/50 µg/dose (à partir de 12 ans)  
   SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose (à partir de 12 ans)

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé :

SERETIDE 50/25 µg/dose (à partir de 4 ans)  
SERETIDE 125/25 µg/dose (à partir de 12 ans)  
SERETIDE 250/25 µg/dose (à partir de 12 ans)

- béclométasone + formotérol :

Solution pour inhalation en flacon pressurisé :

FORMODUAL 100/6 µg/dose (chez l'adulte)  
INNOVAIR 100/6 µg/dose (chez l'adulte)

Ces spécialités ont un SMR important dans l'asthme.

##### **Dans la BPCO :**

Bronchodilatateurs de longue durée d'action en association fixe avec un corticoïde indiqués dans le traitement symptomatique continu de la BPCO :

- fluticasone + salmétérol :      SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose

L'indication de SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose dans la BPCO est limitée au traitement symptomatique des patients dont le VEMS (mesuré avant administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 60 % de la valeur théorique et présentant des antécédents d'exacerbations répétées, et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.

Cette spécialité a un SMR modéré dans la BPCO.

### 3.2.2. Médicaments non strictement comparables

Dans l'asthme : bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de longue durée d'action, sous forme inhalée, indiqués dans le traitement continu de l'asthme, en association avec un corticoïde inhalé administré de façon concomitante.

Ces spécialités ont un service médical rendu important dans l'asthme.

### 3.3. **Médicaments à même visée thérapeutique**

Dans l'asthme, il s'agit des autres spécialités indiquées dans le traitement continu de l'asthme : bronchodilatateurs bêta-2 agonistes oraux de longue durée d'action, de corticoïdes inhalés ou oraux, de méthylxanthines (théophyllines), antileucotriènes (montélukast), anti-IgE (omalizumab).

Dans la BPCO, il s'agit des autres spécialités indiquées dans le traitement symptomatique continu de la BPCO : bêta-2 agoniste de longue durée d'action sous forme inhalée, bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action (tiotropium), anticholinergiques de courte durée d'action.

## 4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

### 4.1. Efficacité

#### **ASTHME**

##### ➤ Etude pédiatrique (SD-039-0688)

Etude randomisée en double aveugle, d'une durée de 12 semaines, ayant comparé chez 630 enfants asthmatiques âgés de 4 à 11 ans :

- l'association budésonide/formotérol 100/6 µg/dose à la dose de 400/24 µg/jour au budésonide 100 µg/dose à la dose de 400 µg/jour (objectif principal)
- l'association budésonide/formotérol 100/6 µg/dose à la dose de 400/24 µg/jour à l'association libre de budésonide 400 µg/jour et de formotérol 24 µg/jour (objectif secondaire).

##### Critères d'inclusion :

- âge : 4 à 11 ans
- asthme diagnostiqué depuis au moins 6 mois
- Débit expiratoire de pointe (DEP) pré-bronchodilatateur  $\geq 50$  % de la valeur théorique
- traitement par corticoïde inhalé pendant au moins 3 mois avant l'inclusion
- dose de corticoïde constante (375-1000 µg/jour<sup>1</sup>) pendant les 30 jours précédant l'inclusion
- au moins une bronchoconstriction cliniquement importante liée à l'exercice par semaine pendant les 3 mois précédant l'inclusion.

Critère de jugement principal : variation du DEP du matin à 12 semaines.

Parmi les critères de jugement secondaires : variation du VEMS à 12 semaines.

##### Résultats :

Les groupes étaient comparables à l'inclusion. Le DEP moyen était de 82% de la valeur théorique avec une réversibilité de 25%. Le VEMS moyen était de 92% de la valeur théorique. La dose quotidienne moyenne de corticoïde inhalé était de 454 µg/jour<sup>1</sup>. Les patients recevaient un bêta-2 agoniste de longue durée en association libre à un corticoïde inhalé dans 41 % des cas et en association fixe dans 4 % des cas.

Un total de 630 patients a été randomisé. La population d'analyse correspond aux patients pour lesquels des données ont été recueillies soit 627 patients (aucune données n'était disponible pour 3 des patients).

Après 12 semaines de traitement, la variation du DEP du matin a été plus importante avec l'association fixe budésonide/formotérol qu'avec le budésonide seul avec une différence de 10,9 L/min ( $IC_{95\%} = [5,4 ; 16,4]$ ,  $p < 0,001$ ) (voir tableau 1). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'association fixe budésonide/formotérol et l'association libre de ces deux principes actifs sur la variation du DEP du matin.

La supériorité de l'association fixe budésonide/formotérol par rapport au budésonide seul a aussi été observée sur la variation du VEMS à 12 semaines avec une différence de 0,078 L ( $IC_{95\%} = [0,041 ; 0,011]$ ,  $p < 0,001$ ). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'association fixe budésonide/formotérol et l'association libre de ces deux principes actifs sur la variation du VEMS.

---

<sup>1</sup> béclométasone ou équivalent

**Tableau 1** : Résultats sur le DEP du matin et le VEMS après 12 semaines (valeurs moyennes) chez l'enfant – étude SD-039-0688

	<b>Budésonide / formotérol</b> N = 216	<b>Budésonide</b> N = 213	<b>Budésonide + formotérol</b> N = 201
<b>DEP matin (L/min)</b>			
Initial	212	216	216
12 semaines	241*	235	250*
<b>VEMS (L)</b>			
Initial	1,66	1,68	1,71
12 semaines	1,82*	1,76	1,84**

\* : p < 0,001

\*\* : p < 0,01

### ➤ Etudes chez l'adulte

#### **SYMBICORT TURBUHALER en traitement de fond, selon 2 schémas posologiques, et en traitement à la demande : étude EUROSMART (D5890L00022)**

Cette étude fait partie du Plan de gestion des risques européen de SYMBICORT TURBUHALER en traitement de fond et à la demande. Elle avait pour objectif de comparer dans des conditions proches de la vie réelle, deux schémas posologiques du traitement de fond, soit 1 ou 2 inhalations de SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg par dose 2 fois par jour, en association au traitement à la demande.

Il s'agit d'une étude randomisée ouverte d'une durée de 6 mois réalisée dans une large population de plus de 8.000 patients ayant un asthme mal contrôlé par un corticoïde inhalé associé ou non à un traitement par bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

#### Critères d'inclusion :

- âge : ≥ 18 ans
- asthme diagnostiqué depuis au moins 6 mois
- asthme persistant modéré à sévère mal contrôlé par un traitement de fond par corticoïde inhalé associé ou non à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action
- dose stable de corticoïde ≥ 500 µg de béclométhasone ou équivalent depuis au moins 1 mois
- patients traités par corticoïdes inhalés sans bêta-2 agoniste de longue durée d'action : prise de terbutaline inhalée pendant au moins 4 des 7 derniers jours précédant l'inclusion
- patients traités par corticoïde inhalé et bêta-2 agoniste de longue durée d'action : prise de terbutaline inhalée pendant au moins 2 des 7 derniers jours précédant l'inclusion

#### Traitements :

- formotérol/budésonide 200/6 µg/dose, 1 inhalation 2x/jour + en traitement à la demande : (1x2)
- formotérol/budésonide 200/6 µg/dose, 2 inhalations 2x/jour + en traitement à la demande : (2x2).

Critère de jugement principal : délai de survenue de la première exacerbation sévère de l'asthme nécessitant la prise d'un corticoïde oral/systémique remplissant au moins une des trois conditions suivantes :

- traitement pendant au moins 3 jours
- et/ou hospitalisation
- et/ou traitement administré en urgence (consultation chez un professionnel de santé, non programmée, en raison de l'asthme et à l'initiative du patient.

#### Parmi les critères de jugement secondaires :

- nombre total d'exacerbation sévères
- exacerbations sévères conduisant à une hospitalisation ou une visite d'urgence : délai de survenue et nombre total.

### Résultats :

Un total de 8.424 patients a été randomisé dont 4.203 dans le groupe (1x2) et 4.221 dans le groupe (2x2). Ont été exclus de l'analyse, les patients qui n'ont pas reçu le traitement, ceux pour lesquels les données ne sont pas disponibles et ceux qui ont arrêtés prématurément l'étude soit 309 patients dans le groupe (1x1) et 340 patients dans le groupe (2x2).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables dans les deux groupes. Les patients étaient âgés de 48 ans en moyenne. Ils avaient un asthme modéré à sévère diagnostiqué depuis 15,5 ans en moyenne, insuffisamment contrôlé malgré un traitement corticoïde inhalé, le plus souvent associé à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (77,3 % des patients). La dose moyenne quotidienne de corticoïde inhalé (béclométasone ou équivalent) était de 1.046 µg dans le groupe (1x2) et de 1.037 µg dans le groupe (2x2). Un total de 1.810 patients était traité par de fortes doses de corticoïde inhalé (> 1.000 µg de béclométasone ou équivalent).

Au cours des 12 mois précédant l'étude, les patients ont eu en moyenne 1,45 exacerbation de l'asthme.

Le délai de survenue de la première exacerbation sévère a été augmenté de 18 % (valeurs absolues non disponibles) dans le groupe (2x2) par rapport au groupe (1x2) (HR = 0,82 ; p = 0,03).

L'incidence des exacerbations sévères au cours des 6 mois de traitement a été de 0,097 par patient dans le groupe (1x2) et de 0,080 exacerbation dans le groupe (2x2) soit une différence de 0,017 exacerbation / 6 mois (p = 0,0176).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur l'incidence des exacerbations sévères ayant conduit à une hospitalisation.

### **Comparaison béclométasone/formotérol versus budésonide/formotérol**

Etude de non-infériorité randomisée en double aveugle, d'une durée de 3 mois, ayant comparé l'association fixe béclométasone/formotérol à l'association fixe budésonide/formotérol et chez des patients adultes ayant un asthme persistant modéré à sévère mal contrôlé par un corticoïde inhalé..

### Critères d'inclusion :

- âge : 18 à 65 ans
- asthme persistant modéré à sévère avec un VEMS de 50 à 80 % de la valeur théorique
- traitement par corticoïde inhalé ≤ 1000 µg/jour de béclométasone ou équivalent.

### Traitements :

- béclométasone/formotérol 100/6 µg par dose, 2 inhalations 2x/jour
- formotérol/budésonide 200/6 µg/dose, 2 inhalations 2x/jour

Critère de jugement principal : DEP du matin avant la prise du traitement et au minimum 12 heures après la dernière prise, mesuré les deux dernières semaines de la période de traitement. Test de non-infériorité : il pouvait être conclu à la non-infériorité de l'association béclométasone/formotérol à l'association budésonide/formotérol si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % de la différence entre les traitements était ≥ -20 L/min.

### Résultats :

Un total de 219 patients a été randomisé dont 109 dans le groupe béclométasone/formotérol et 110 dans le groupe budésonide/formotérol.

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les deux groupes à l'inclusion. Les patients étaient âgés en moyenne de 45 ans, ils étaient traités par une dose moyenne de corticoïde inhalé de 800 µg/jour et avaient un VEMS de 70 % de la valeur théorique en moyenne.

Au cours des 2 dernières semaines de traitement, le DEP du matin a été de 338,3 L/min avec l'association béclométasone/formotérol et de 337,8 L/min soit une différence de 0,49 L/min. La borne inférieure de l'IC<sub>97,5%</sub> de la différence entre les traitements de -11,97 L/min étant supérieure au seuil de non-infériorité de -20 L/min, il peut être conclu à la non-infériorité de l'association béclométasone/formotérol à l'association budésonide/formotérol.

Remarque : il n'est pas précisé si cette analyse a été faite sur la population *Per Protocole*.

## **BPCO**

### **Comparaison budésonide/formotérol versus formotérol et placebo (étude CODEX – D5892C00014)**

Etude croisée (3 périodes d'une semaine), randomisée en double aveugle, ayant comparé l'association fixe budésonide/formotérol au formotérol et au placebo chez des patients ayant une BPCO sévère.

#### Critères d'inclusion :

Patients avec BPCO sévère caractérisée par un VEMS  $\leq 50$  % de la valeur théorique, une CVF  $> 120$  % de la valeur théorique et un antécédent d'au moins 1 exacerbation nécessitant la prise d'un corticoïde oral et/ou un antibiotique au cours de l'année précédant l'étude.

#### Traitements :

Les patients ont reçu successivement, dans un ordre, par séquence d'une semaine séparée à chaque fois d'une semaine de sevrage, les traitements suivants :

- budésonide/formotérol 400/12 µg/dose, 1 inhalation 2x/jour
- formotérol 12 µg/dose, 1 inhalation 2x/jour
- placebo (Turbuhaler), 1 inhalation 2x/jour

Critère de jugement principal : temps d'endurance à l'exercice mesuré à un travail constant de 75 % de la capacité d'effort maximale déterminée au cours d'une épreuve d'effort, sur bicyclette ergonomique 1 heure après la prise du matin à la fin de la période de traitement d'une semaine.

#### Résultats :

Un total de 111 patients a été randomisé.

Les patients étaient âgés en moyenne de 63,7 ans. Le VEMS moyen à l'inclusion était de 37,5 % de la valeur théorique. Les patients étaient traités dans 39 % des cas par une association corticoïde inhalé + bêta-2 agoniste de longue durée d'action, 34 % des cas par une association bêta-2 agoniste de longue durée d'action + anticholinergique de longue durée d'action et 15 % des cas par une association corticoïde inhalé + bêta-2 longue durée d'action + anticholinergique de longue durée d'action.

Après une semaine de traitement, le temps d'endurance à l'exercice 1 heure après la prise du matin a été plus important avec l'association budésonide/formotérol (8 min 37 s) qu'avec le formotérol (7 min 28 s,  $p < 0,005$ ) et le placebo (6 min 52 s,  $p < 0,0001$ ).

### **Comparaison budésonide/formotérol + tiotropium versus tiotropium (étude CLIMB : D5892C00015)**

Etude randomisée en double aveugle, d'une durée de 12 semaines, ayant comparé l'association budésonide/formotérol + tiotropium au tiotropium chez des patients ayant une BPCO sévère symptomatique.

#### Critères d'inclusion :

Patients ayant une BPCO nécessitant une association corticoïde inhalé/bêta-2 agoniste de longue durée d'action avec un VEMS  $\leq 50$  % de la valeur théorique et des antécédents d'exacerbations traités par un corticoïde par voie systémique et/ou une antibiothérapie.

#### Traitements :

- tiotropium 18 µg/dose, 1 inhalation/jour + budésonide/formotérol 400/12 µg/dose, 1 inhalation 2x/jour
- tiotropium 18 µg/dose, 1 inhalation/jour + placebo (Turbuhaler), 1 inhalation 2x/jour.

Critère de jugement principal : variation du VEMS du matin pré-dose à 12 semaines par rapport à la valeur initiale.

#### Résultats :

Un total de 660 patients a été randomisé, 559 analysés.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes. Les patients étaient âgés en moyenne de 62,4 ans. Le VEMS moyen était de 37,9 % de la valeur théorique. Les patients avaient eu 1,4 exacerbation traitée par corticoïde systémique et/ou antibiotique dans l'année précédente. Dans 42 % des cas, ils étaient traités par une association corticoïde inhalé/bêta-2 agoniste de longue durée d'action, 38 % par une association corticoïde inhalé/bêta-2 agoniste de longue durée d'action + un anticholinergique de longue durée d'action. Selon la classification de la sévérité de la maladie (GOLD / SPLF), 25 % des patients étaient en stade II, 64 % en stade III et 11 % en stade IV.

La variation du VEMS à 12 semaines par rapport à la valeur initiale a été plus importante lorsque le tiotropium a été ajouté à l'association budésonide/formotérol avec une différence de 65 ml ( $p < 0,001$ ). Toutefois, cette valeur inférieure à 100 ml n'est pas cliniquement pertinente.

#### **4.2. Effets indésirables/Sécurité**

L'analyse des données de tolérance issues des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance a conduit à la modification de plusieurs rubriques du RCP :

##### ▪ Mises en garde et précautions d'emploi :

Ajout :

- « Le traitement par SYMBICORT ne doit pas être initié pendant une exacerbation, une aggravation significative ou une déstabilisation aiguë de l'asthme. »
- « Des événements indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations peuvent survenir au cours du traitement par SYMBICORT. Il convient d'informer les patients que si les symptômes de l'asthme persistent ou s'aggravent au cours du traitement par SYMBICORT, ils doivent continuer leur traitement et prendre avis auprès de leur médecin. »

##### ▪ Effets indésirables :

- Mention de la possibilité de survenue d'arythmie cardiaque avec une fréquence rare.
- Mention de la possibilité de survenue d'allongement de l'intervalle QTc et de syndrome de Cushing avec une fréquence très rare.
- Ajout de la mention « inhibition des fonctions surrénaliennes, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte, glaucome » pour les signes et symptômes d'effets glucocorticoïdes systémiques.
- Mention de la possibilité de survenue de réactions d'hypersensibilité immédiate ou retardée et de réaction anaphylactiques.

La surveillance dans le plan de gestion des risques de la nouvelle modalité d'administration à la demande en plus du traitement de fond n'a pas mis en exergue d'alerte particulière de tolérance.

### 4.3. Conclusion

Le laboratoire a fourni dans l'asthme une nouvelle étude pédiatrique et 2 chez l'adulte. Ces nouvelles données ont confirmé l'efficacité de l'association budésonide/formotérol dans l'asthme persistant modéré à sévère de l'enfant et de l'adulte mal contrôlé par un corticoïde inhalé. Chez l'adulte, l'association béclométasone/formotérol a été non-inférieure à l'association budésonide/formotérol. L'administration de l'association budésonide/formotérol à la demande, en plus du traitement de fond selon 2 schémas posologiques, a été étudiée dans une large population de plus de 8000 patients. Le délai de survenue de la première exacerbation sévère (prise d'un corticoïde oral et/ou antibiothérapie) a été allongé de 18 % (HR = 0,82 ; p = 0,03) avec le schéma de 2 inhalations 2 fois par jour comparé au schéma d'une inhalation 2 fois par jour en traitement de fond.

Dans les 2 nouvelles études concernant la BPCO sévère, les effets de l'association budésonide/formotérol par rapport à un bronchodilatateur seul, bien que statistiquement significatifs sur le temps d'endurance à l'exercice 1 heure après la prise du traitement et sur la variation du VEMS pré-dose, ne sont pas cliniquement pertinents : différence de 69 secondes par rapport au formotérol seul pour le temps d'endurance à l'exercice et différence de 65 ml par rapport au tiotropium seul pour le VEMS pré-dose.

En termes de tolérance, des modifications ont été apportés au RCP concernant la survenue possible d'effets cardiaques (allongement de l'intervalle QTc très rare, arythmie rare), d'effets systémiques attendus avec les corticoïdes (inhibition des fonctions surrénaliennes, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte, glaucome et syndrome de Cushing très rares) et des réactions d'hypersensibilité et anaphylactiques.

## 5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

### 5.1. Etude observationnelle dans l'asthme : étude SYMBIOSE

En 2007, la Commission de la Transparence avait souhaité disposer des résultats d'une étude auprès d'un échantillon représentatif de patients asthmatiques français traités par SYMBICORT TURBUHALER. Cette étude avait pour objectif de décrire en situation réelle de traitement les caractéristiques des patients traités, les modalités d'utilisation de SYMBICORT TURBUHALER et d'évaluer l'impact de son utilisation en traitement de fond et de secours sur l'observance du traitement de fond par SYMBICORT TURBUHALER ainsi que l'impact de cette nouvelle modalité thérapeutique sur une éventuelle utilisation du dosage 400/12 µg par dose.

Pour répondre à la demande de la Commission et dans le cadre du plan de gestion des risques demandé par l'Afssaps, l'étude SYMBIOSE a été réalisée en France par le laboratoire auprès d'un échantillon de médecins généralistes et de pneumologues.

Cette étude comprenait deux phases :

- phase transversale, visant à décrire la population traitée par SYMBICORT TURBUHALER et les modalités d'utilisation de SYMBICORT TURBUHALER et
- phase de suivi de cohorte, visant à comparer le niveau de contrôle de l'asthme et le degré d'observance au traitement de fond entre les deux modalités de traitement par SYMBICORT TURBUHALER : « traitement de fond » et « traitement de fond associé à une prise à la demande ».

#### ➤ Phase transversale

Dans la phase transversale de l'étude, les patients vus en soins ambulatoires (consultation de ville ou externe hospitalière) suivis pour un asthme depuis au moins 12 mois et traités par SYMBICORT TURBUHALER, quelle que soit la modalité et le type de prescription (initiale,

renouvellement), étaient inclus. Les patients atteints de toute autre pathologie respiratoire basse chronique autre que l'asthme, ou sous traitement anti-IgE depuis moins de 4 mois ou en désensibilisation hors phase d'entretien n'étaient pas inclus.

L'analyse globale a été redressée en fonction de la répartition du type de prescripteurs de SYMBICORT TURBUHALER : 82,6% des prescriptions émanent de médecins généralistes, 17% de pneumologues dont 10,2% de libéraux et 7,2% d'hospitaliers (source Xponent –IMS sortie officine avril 2009-juillet 2010).

### **Résultats de la phase transversale :**

Au total, sur les 13 000 médecins généralistes sollicités, 819 ont accepté de participer (6,3%) et seuls 159 ont inclus au moins un patient (1,2%). La comparaison des caractéristiques (âge, sexe, région) des médecins généralistes actifs à celles des généralistes français (n=100 000, données DRESS<sup>2</sup>) indique des différences surtout en termes de sexe mais aussi de région.

Pour les pneumologues, 95 ont été actifs sur les 2 817 sollicités (3,4%). La comparaison des caractéristiques (âge, sexe, région) des pneumologues ayant participé à l'étude à celles de l'ensemble des pneumologues français (n=2 747, données DRESS<sup>2</sup>) indique des différences surtout en termes d'âge.

Entre avril 2009 et août 2010, 1 844 patients traités par SYMBICORT TURBUHALER ont été inclus dans la phase transversale dont 874 patients ont été inclus par 159 médecins généralistes actifs et 970 patients par 95 pneumologues actifs.

Les caractéristiques des patients inclus dans la phase transversale sont décrites et mise en regard avec les caractéristiques des patients asthmatiques issus d'une étude réalisée à partir de l'enquête santé protection sociale (ESPS) menée en 2006 par l'IRDES<sup>3</sup> (voir tableau 1).

Selon les investigateurs, la sévérité de l'asthme au cours de l'année précédant l'inclusion était évaluée au stade persistant modéré, sévère ou très sévère, chez seulement 50,9% des patients suivis en médecine générale et 61,6% en pneumologie.

Au cours de la dernière année avant leur inclusion, 57,5% des patients inclus par les médecins généralistes avaient eu au moins une exacerbation versus 47,5% des patients inclus par les pneumologues. Dans les 12 mois précédant l'inclusion, 7,5% des patients inclus par les pneumologues avaient été hospitalisés ou eu recours à un service d'urgences pour leur asthme versus 3,7% pour les patients inclus par les médecins généralistes.

Parmi l'ensemble des patients, 68% étaient traités en traitement continu de fond seul et 32% en traitement continu et pour soulager les symptômes.

En traitement continu de fond seul, la présentation 200/6µg/dose a été prescrite chez 50% des patients suivis en médecine générale et chez 38% suivis en pneumologie. La part des prescriptions doubles (2 inhalations 2 fois par jour) chez ces patients est supérieure chez les pneumologues (23,0%) par rapport à celle des généralistes (15,4%) alors même qu'ils prescrivent plus souvent la présentation SYMBICORT TURBUHALER 400/12µg/dose.

En traitement continu et pour soulager les symptômes, la présentation 200/6µg/dose était prescrite chez 72,4% des patients suivis en médecine générale et chez 77,7% suivis en pneumologie. Par ailleurs, 21,6% des prescriptions de SYMBICORT TURBUHALER en traitement de fond et à la demande ont concerné le dosage à 400/12µg/dose. Le dosage fort était prescrit chez 24,4% des patients suivis en médecine générale et chez 19,1% suivis en pneumologie.

<sup>2</sup> Daniel SICART. Les médecins - Estimations au 1er janvier 2008. [Série Statistiques - 127 -](http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/seriestat127.pdf) <http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/seriestat127.pdf> consulté le 20/06/2012

<sup>3</sup> Afrite A., Allonier C., Com-Ruelle L., Le-Guen N. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Rapport IRDES N°1820 - Janvier 2011. <http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2011/rap1820.pdf>

Les instaurations de traitement par SYMBICORT TURBUHALER (cas incidents) ont concerné 15% des patients en traitement de fond seul mais 43% des patients en traitement continu et pour soulager les symptômes.

Le traitement de fond et des symptômes par SYMBICORT TURBUHALER a concerné plus souvent des femmes, des patients plus jeunes, plus souvent actifs (ces différences étaient retrouvées pour les instaurations de traitement ou non) plus souvent des patients dont l'asthme était déstabilisé ; plus souvent des patients ayant des symptômes diurnes, gênés quotidiennement ou ayant des symptômes nocturnes, plus souvent des patients non ou partiellement contrôlés.

Il n'y avait pas de différence en termes de sévérité de la maladie.

**Tableau 1** : Comparaison des caractéristiques des patients de la phase transversale de l'étude Symbiose à l'étude des patients (Données redressées)

	<b>Etude SYMBIOSE</b> (N = 1 844)	<b>Etude ESPS 2006</b> (N=1 076)
Caractéristiques des patients <ul style="list-style-type: none"> <li>Age moyen (ans)</li> <li>Sexe (femmes) (%)</li> </ul>	49,3 51,9	37 52,5
Activité professionnelle (actif) (%)	50,2	35,0
Niveau d'études supérieures (%)	27,9	20,0
Ancienneté de l'asthme (moyenne) (an)	13,9	-
Stade de sévérité de l'asthme (évaluation du médecin sur l'année précédent l'inclusion) (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>Asthme intermittent</li> <li>Asthme persistant léger</li> <li>Asthme persistant modéré</li> <li>Asthme persistant sévère et très sévère</li> </ul>	16,4 30,9 41,5 11,2	(5% inconnu) 68 16 5 6
Niveau de contrôle de l'asthme* (GINA 2006) (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>contrôlé</li> <li>partiellement contrôlé</li> <li>non contrôlé</li> <li>inclassable</li> </ul>	Avec / sans la FP* 11,3 / 22,4 31,6 / 49,0 57,1 / 28,6	Sans FP* 36 45 14 5
Fonction pulmonaire** <ul style="list-style-type: none"> <li>DEP moyen (Mois -1) (n=1023) (L/min)</li> <li>VEMS moyen (Mois M-1) (n=873) (ml)</li> </ul>	409,8 2284,4	
Principaux facteurs de risque (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>Obésité</li> <li>Fumeurs actuels</li> </ul>	15,7 16,6	15,7 24,2
Motif de consultation (%) <p>Asthme</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Renouvellement de traitement</li> <li>Déstabilisation</li> <li>Visite annuelle prévue</li> </ul> <p>Autres</p>	82,8 59,9 13,9 6,55 17,2	NA
Traitement à l'inclusion (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>Corticoïdes inhalés + β2 longue durée d'action = SYMBICORT Turbuhaler®</li> <li>Traitement de fond dont : <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosage 400/12µg/dose</li> <li>Dosage 200/6µg/dose</li> </ul> </li> <li>Traitement de fond + demande : <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosage 400/12µg/dose</li> <li>Dosage 200/6µg/dose</li> </ul> </li> <li>β2 courte durée d'action</li> <li>Anti-leucotriène</li> </ul>	100 67,9 (dont 15 initiations) 54,6 43,8 32,1 (dont 43 initiations) 21,6 75,2 39,7 16,4	NA (descriptif par paliers)
Hospitalisations ou recours aux services d'urgence pour asthme (année N-1) (%)	4,4	3

\* avec et sans la fonction pulmonaire : DEP et VEMS datant de moins de un mois

\*\* données non redressées en raison du nombre important de valeurs manquantes

### **Conclusion sur la phase transversale de l'étude SYMBIOSE :**

Les résultats de l'étude SYMBIOSE indiquent que les patients traités par SYMBICORT TURBUHALER présentent dans la moitié des cas des stades persistant modéré, sévère ou très sévère de la maladie au cours de l'année précédant l'inclusion, conformément à la stratégie thérapeutique de SYMBICORT TURBUHALER préconisée par la Commission de la transparence.

La prescription de SYMBICORT TURBUHALER comme traitement de fond et pour soulager les symptômes a concerné un tiers des patients de l'étude transversale et 21,6% des patients dans le cas du dosage à 400/12µg/dose, malgré l'absence de recommandation du dosage fort pour cette modalité thérapeutique.

Les résultats de cette étude sont cependant à interpréter avec précaution compte tenu de la faible participation (< 4%) des médecins tirés au sort, de l'absence de prise en compte de l'effet groupe dans l'analyse et des biais de sélection des médecins susceptibles d'en résulter qui pourraient avoir pour conséquence de favoriser le recrutement de patients traités de façon plus optimale et donc de sous-estimer les éventuelles utilisations de SYMBICORT TURBUHALER en dehors des conditions de bon usage.

#### ➤ **Phase longitudinale**

La phase longitudinale de l'étude SYMBIOSE visait à comparer le niveau de contrôle de l'asthme et le degré d'observance entre les patients relevant de chacune des deux modalités de traitement par SYMBICORT TURBUHALER soit « traitement de fond » soit « traitement de fond associé à une prise à la demande pour soulager les symptômes ».

Ont été inclus dans la cohorte le 1<sup>er</sup> patient inclus dans la phase transversale de l'étude par les médecins généralistes et les deux 1<sup>ers</sup> patients inclus dans la phase transversale par les pneumologues, et ce dans chaque bras thérapeutique.

Le suivi de 12 mois était réalisé au cours de 2 visites naturalistiques autour de 6 et 12 mois.

Le niveau de contrôle de l'asthme était mesuré :

- par le score de Juniper (ACQ-5) auprès des patients par entretiens téléphoniques répétés à 3, 6, 9 et 12 mois
- et par la classification GINA 2006 établie à partir de la symptomatologie des patients par les médecins lors des consultations à 6 et 12 mois.

La mesure de l'observance s'est effectuée grâce à un questionnaire spécifique administré aux patients au cours des entretiens téléphoniques programmés.

L'observance au traitement de fond était définie comme une prise déclarée par le patient de 80% ou plus de doses du traitement de fond matin et/ou soir prescrit au cours de la semaine précédant l'entretien. L'observance du traitement de fond sur l'ensemble de la période de suivi a été considérée à partir de l'ensemble des mesures de l'observance disponibles à chacun des entretiens patients.

Le nombre moyen de doses à la demande utilisées et les modifications du traitement ou des modalités de traitement depuis la dernière visite de suivi étaient également analysés.

### **Caractéristiques des patients :**

Au total, parmi les 1 843 patients analysés à l'issue de la phase transversale, 582 ont été suivis dans la cohorte, 228 (62 cas incidents) ont été inclus par 112 médecins généralistes (soit 70,4% des médecins généralistes actifs) et 354 (109 cas incidents) ont été inclus par 86 pneumologues (soit 90,5% des pneumologues actifs).

Parmi ces patients, 57,9% étaient traités par SYMBICORT TURBUHALER en traitement de fond (n=337) et 42,1% traités en traitement de fond et à la demande (n=245) ; 85% ont eu au moins une visite de suivi à 12 mois (n=455) et 14 patients sont perdus de vue (2,4%).

La sévérité de l'asthme au cours de l'année précédant l'inclusion a été évaluée au stade persistant modéré, sévère ou très sévère chez seulement 60% des patients. Au total, 56% des

patients ont eu au moins une exacerbation dans l'année précédente et 5,7% une visite aux urgences ou une hospitalisation.

Un mauvais contrôle de l'asthme par le traitement précédent a été rapporté chez 62,6% des patients en traitement de fond et 65,3% des patients en traitement de fond et à la demande. Des différences entre les cas incidents (45,2%) et prévalents (63,6%) ont été notées uniquement pour les patients inclus par les généralistes.

A l'inclusion, 239/319 (75%) des patients traités en traitement de fond ont été classés comme partiellement ou non contrôlés (97 données manquantes lorsque la fonction pulmonaire est prise en compte). Pour les patients traités en traitement de fond et à la demande, 191/236 (81%) sont classés comme partiellement ou non contrôlés (62 données manquantes lorsque la fonction pulmonaire est prise en compte).

A l'inclusion, 251 patients recevaient une prescription au dosage 400/12µg/dose : 195 patients, soit 78% ont eu une prescription en traitement continu de fond seul (AMM) et 56 patients en traitement continu de fond et pour soulager les symptômes (hors-AMM).

### **Résultats du suivi de cohorte à 12 mois :**

A noter que seuls 278 patients avec une visite de suivi dans une fenêtre comprise entre 11-13 mois ont été jugés analysables.

A 12 mois, 75/141 (53%) des patients traités en traitement de fond sont classés comme partiellement ou non contrôlés (sans prise en compte de la fonction pulmonaire). Pour les patients traités en traitement de fond et à la demande, 62/107 (58%) sont classés comme partiellement ou non contrôlés (sans prise en compte de la fonction pulmonaire).

Les données sur l'évolution du contrôle de l'asthme avec prise en compte des fonctions respiratoires ne peuvent être considérées en raison de la faible documentation de la fonction pulmonaire à l'inclusion (423/582 patients) et à 12 mois (236/582 patients).

D'après les questionnaires téléphoniques trimestriels, les patients se déclarent observants pour le traitement de fond sur les 12 mois de suivi : 86,5% en traitement de fond et 78,3% en traitement de fond et à la demande (108 et 79 données manquantes dans chacun des groupes). Les cas incidents et prévalents présentent un taux d'observance au traitement similaire.

### **Conclusion sur la phase longitudinale :**

D'après les résultats de SYMBIOSE, le niveau de contrôle en fin de suivi à 12 mois semble similaire dans les deux stratégies thérapeutiques, traitement de fond ou traitement de fond et à la demande. L'observance au traitement de fond ne paraît pas affectée par la nouvelle modalité thérapeutique, toutefois, les résultats présentés ne peuvent être jugés concluants du fait des taux d'observance très élevés mesurés dans cette étude. La possibilité de biais ayant conduit à une surestimation de l'observance dans cette étude ne peut donc être écarté. La représentativité douteuse des médecins participant à l'étude, une sélection éventuelle des patients par les médecins, les modalités de recueil des données d'observance soumises aux biais de déclaration des patients (interrogatoire téléphonique sur la semaine passée à partir d'un questionnaire non méthodologiquement validé), la définition retenue de l'observance ainsi que les nombreuses données manquantes à la fin du suivi ont pu contribuer à ces résultats très favorables.

Ainsi, malgré les efforts mis en œuvre par le laboratoire, la faible participation à l'étude SYMBIOSE n'a pas permis d'apporter les réponses aux questions posées par la Commission quant à l'impact de la modalité thérapeutique « traitement de fond associé à une prise à la demande » sur le niveau de contrôle et le maintien de l'observance au traitement de fond

## 5.2. Etude observationnelle dans la BPCO : étude EXACO

Il s'agit d'une étude de suivi de cohorte menée par la SPLF (Société de Pneumologie de Langue Française) restreinte aux pneumologues (132 pneumologues actifs) en France et dont l'objectif était de décrire les exacerbations en fonction du stade de sévérité de la maladie (stade II à III) et de vérifier l'hypothèse de la présence d'un sous-groupe de patients « exacerbateurs fréquents ». **Le groupe ISP n'avait donc pas considéré ce protocole comme pouvant répondre aux demandes de la Commission de transparence** (objectifs différents de ceux de la demande, analyse trop succincte des modalités de prescription (posologie, traitements antérieurs) et de l'observance du traitement.

Les patients inclus devaient être **atteints de BPCO au stade II, III et IV** (selon la classification GOLD) et stable, fumeurs/ex-fumeurs, consultant un pneumologue (libéral ou hospitalier) et avoir un VEMS après traitement bronchodilatateur  $\leq 80\%$  et un rapport VEMS/CV  $< 70\%$ .

835 patients ont été inclus entre 10/2005 et 1/2007 pour être suivis 4 ans.

A ce jour, les résultats ne sont disponibles que pour deux ans de suivi.

Les principaux résultats concernent les :

- 308 patients sous SERETIDE Diskus (inclus par 105 des 132 médecins actifs) dont 267 patients déjà traités par SERETIDE à l'inclusion et 41 patients nouvellement traités par SERETIDE lors du suivi.
- 228 patients sous SYMBICORT (inclus par 96 des 132 médecins actifs) dont 194 patients déjà traités par SYMBICORT et 34 patients traités par SYMBICORT lors du suivi.

Il faut noter que les caractéristiques des patients à la mise sous SERETIDE ou SYMBICORT ne sont pas disponibles et notamment l'ancienneté du traitement qui n'est pas recueillie.

→ **Les caractéristiques à l'inclusion des patients** sous SYMBICORT étaient très similaires à celles des patients sous SERETIDE et à celles de l'ensemble des 835 patients de la cohorte. Notamment, la sévérité de la BPCO des patients sous SYMBICORT était de stade II, III, et IV dans respectivement 38,7%, 32,4% et 28,8% des cas ; la répartition est similaire en cas de traitement par SERETIDE.

Les traitements en cours à l'inclusion étaient les suivants :

- Patients sous SERETIDE : **32,1% sous SERETIDE seul** comme traitement de fond ; 46,5% sous traitement « SERETIDE+bronchodilatateur à courte durée d'action (CD) (béta2+ à CD ou anticholinergique à CD) » ; 10,7% sous « SERETIDE+anticholinergique à longue durée d'action (LD) » avec ou sans bronchodilatateur à CD ; 10,7% sous SERETIDE associé à un autre traitement (bronchodilatateur LD, et/ou corticoïde inhalé (CI)..).
- Patients sous SYMBICORT, associé ou non à un bronchodilatateur CD (béta2+ à CD ou anticholinergique à CD) : **79% sous SYMBICORT seul** en traitement de fond ; 12% sous SYMBICORT + anticholinergique LD ; 10% sous « SYMBICORT + un autre traitement (bronchodilatateur LD, CI) ».
- Seuls 260 patients sous SERETIDE ont eu un suivi médical durant les 2 premières années dont 33 patients avec suivi inférieur à 6 mois et 20 patients pour moins de 80% de leur suivi ; ce nombre est de 165 patients pour SYMBICORT.
- Parmi les 260 patients avec suivi médical lors des 2 ans, 199 (76,5%) avaient une prescription de SERETIDE à toutes les visites, 48 (16,5%) alternaient arrêts et reprises du traitement et 18 (**6,9%**) **avaient arrêté sans reprise**.
- Pour SYMBICORT : parmi les 165 suivis, 29 (**17,5%**) **ont arrêté sans reprise**.

L'évolution clinique des patients n'a été analysée que pour les patients ayant une durée de suivi de 6 mois ou plus et traités par SERETIDE/SYMBICORT pendant au moins 80% du temps de suivi soit pour respectivement pour seulement **207 et 126 patients** (il a été considéré deux seuils arbitraires, de 6 mois pour avoir un recul suffisant pour juger de l'évolution clinique et de 80% pour s'assurer d'une utilisation suffisante de SERETIDE.

→ **Les résultats du suivi à 2 ans** sont les suivants :

La durée médiane de suivi est de 18,2 mois pour les 207 patients sous SERETIDE et de 24 mois pour les 126 patients sous SYMBICORT.

L'évolution clinique des patients, qu'ils soient sous SERETIDE ou SYMBICORT est stable :

- Très légère amélioration du VEMS (49,4% en fin de suivi versus 48% à l'inclusion pour les patients sous SERETIDE et 47,4% versus 46,6% à l'inclusion pour les patients sous SYMBICORT) avec des scores à l'échelle de dyspnée et des scores à l'échelle de qualité de vie VSRQ globalement assez stables.
- En cas de traitement par SERETIDE, les symptômes de la BPCO (toux et expectoration) avaient disparu pour 17,7% des patients, étaient apparus dans 15,3% des cas, étaient toujours présents dans 38% des cas et toujours absents dans 29% des cas (information non disponible pour les patients sous SYMBICORT).
- Au moins une exacerbation de la BPCO est survenue pour 78,7% des patients sous SERETIDE, 80,2% sous SYMBICORT et 75,5% sur l'ensemble de la cohorte. Ces patients ayant eu en moyenne 1,5 exacerbation (toutes sévérités confondues) par an en cas de traitement par SERETIDE et 1,82 exacerbation par an sous SYMBICORT.

La fréquence de l'hospitalisation (au moins une hospitalisation lors du suivi) chez les patients sous SERETIDE était de 15% (31 patients) dont 15% en réanimation ; elle était de 9,5% (12 patients) en cas de traitement par SYMBICORT et de 10,1% sur l'ensemble de la cohorte. La durée moyenne de l'hospitalisation, qui n'est disponible que pour la spécialité SERETIDE (dossier SERETIDE), est de 13,5 jours.

L'évolution du traitement de la BPCO lors du suivi n'est présentée que pour la spécialité SYMBICORT (dossier SYMBICORT).

Parmi les patients sous SYMBICORT et sans béta2+ à LD à l'inclusion, 6,7% ont débuté un traitement par béta2+ à LD lors du suivi. Parmi les patients sous SYMBICORT et sans anticholinergique LD, 40,2% ont débuté un traitement par anticholinergique LD, lors du suivi. Ces proportions étaient similaires dans l'ensemble de la cohorte.

Parmi les patients SYMBICORT sous béta2+ à LD à l'inclusion, 14,3% ont arrêté leur traitement par béta2+ à LD lors du suivi. Parmi les patients sous SYMBICORT et anticholinergique LD à l'inclusion, 11,8% ont arrêté leur traitement par anticholinergique LD lors du suivi. Ces proportions étaient similaires dans la cohorte globale.

→ **En résumé :**

Cette étude montre que :

- l'évolution clinique des patients a été stable dans les deux groupes SERETIDE et SYMBICORT mais que près d'un tiers des patients n'ont pas été analysés (**pour des arguments pouvant être discutables**) ;
- les patients avaient des BPCO de stade II, III, IV ;
- l'ancienneté du traitement par SERETIDE ou SYMBICORT n'a pas été recueillie car les caractéristiques des patients à la mise sous ces traitements n'ont pas été recueillies ; l'antériorité des exacerbations est elle aussi inconnue ;
- la mise en perspective de ces résultats par rapport à ceux de la cohorte globale reste encore insuffisante.

On peut considérer que les résultats de cette étude ne permettent pas de répondre pas aux questions qui ont été posées par la Commission de la transparence.

### 5.3. Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2011), le nombre de prescriptions a été de :

- 811.000 pour SYMBICORT 400/12 µg/dose
- 559.000 pour SYMBICORT 200/6 µg/dose
- 72.000 pour SYMBICORT 100/6 µg/dose

SYMBICORT 400/12 µg/dose a été majoritairement prescrit dans l'asthme (45 %) et autres maladies pulmonaires obstructives chronique (32 %).

SYMBICORT 200/6 µg/dose a été majoritairement prescrit dans l'asthme (52 %) et autres maladies pulmonaires obstructives chronique (17 %).

SYMBICORT 100/6 µg/dose a été majoritairement prescrit dans l'asthme (67 %), la bronchite aiguë ou chronique (7 %), les autres maladies pulmonaires obstructives chroniques (6 %) et la toux (5 %).

## 6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 6.1. Réévaluation du service médical rendu

#### Dans l'asthme

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.

Les spécialités SYMBICORT TURBUHALER entrent dans le cadre du traitement de fond de l'asthme persistant. Les dosages 100/6 µg/dose et 200/6 µg/dose peuvent aussi être utilisés en traitement de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes (voir précisions dans la rubrique « Posologie » du RCP).

#### Intérêt de santé publique :

Au vu des données disponibles et des alternatives thérapeutiques existantes, ces spécialités ne présentent pas d'intérêt de santé publique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il s'agit de médicaments de deuxième intention. Le traitement par ces spécialités 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 les spécialités SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg, 200/6 µg et 400/12 µg par dose **reste important** dans cette indication.

#### Dans la BPCO

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

Les spécialités SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO chez des patients ayant un VEMS <50 %, présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.

#### Intérêt de santé publique :

Au vu des données disponibles et des alternatives thérapeutiques existantes, ces spécialités ne présentent pas d'intérêt de santé publique.

Du fait de la faible quantité d'effet associée à l'adjonction d'un corticoïde inhalé à dose élevée à un bronchodilatateur de longue durée d'action, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est faible.

Il n'y a pas lieu d'associer systématiquement un corticoïde inhalé à un bronchodilatateur de longue durée d'action dans le traitement de la BPCO.

Cette spécialité est un traitement de seconde intention, en cas d'échec d'un traitement continu par un bronchodilatateur de longue durée d'action, dans un groupe très restreint de patients. Par conséquent, et étant donné une quantité d'effet réduite, la place de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique est très limitée.

Il existe une alternative médicamenteuse : SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose.

Le service médical rendu par les spécialités SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose **reste modéré** dans cette indication.

## 6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

### Dans l'asthme

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.

### Dans la BPCO

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 l'examen des symptômes (toux chronique, dyspnée à l'effort, production d'expectorations purulentes, exacerbations) et une exploration fonctionnelle respiratoire.

Aucun médicament ne prévient l'évolution de la BPCO vers l'insuffisance respiratoire chronique. L'arrêt du tabac est la seule mesure susceptible de rétablir un rythme de décroissance normal du VEMS. La vaccination antigrippale est indiquée. 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.

La prise en charge médicamenteuse de la BPCO stable (en dehors des exacerbations) se fait par pallier 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.

Les bronchodilatateurs, bêta-2 agonistes et anticholinergiques, sous forme inhalée constituent le principal traitement symptomatique de la BPCO. Les bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action (bêta-2 agonistes ou anticholinergiques), pris à la demande, sont recommandés en première intention.

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

Trois bêta-2 agonistes LA (formotérol, salmétérol et indacatérol) et un anticholinergique LA (tiotropium) sont disponibles. Leur efficacité n'est pas différente.

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

La théophylline à action prolongée peut être employée si le patient a du mal à utiliser les bronchodilatateurs inhalés ou si ces derniers améliorent insuffisamment la dyspnée ; leur utilisation est limitée par l'étroitesse de leur marge thérapeutique.

Selon les recommandations de la SPLF (2010)<sup>4</sup> et GOLD (2011)<sup>5</sup>, les corticoïdes inhalés ne peuvent être employés que conjointement à un bronchodilatateur LA chez des patients atteints de BPCO sévère à très sévère avec un VEMS < 50 %<sup>6</sup> de la valeur théorique et des exacerbations répétées. En France, seuls les corticoïdes inhalés en association fixe avec un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ont une AMM dans cette indication. Ces traitements 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 par bronchodilatateur LA ou par une association bronchodilatateur LA et corticoïde inhalé ne doit être poursuivi que si un bénéfice est observé sur les symptômes. Les corticoïdes par voie générale ne sont pas recommandés.

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

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

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

---

<sup>4</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>5</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>6</sup> Indication pour un VEMS < 60 % de la valeur théorique pour l'association salmétérol/fluticasone selon l'AMM