



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 février 2008

FORMOAIR 12 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé
Flacon pressurisé de 100 doses (CIP: 369 512-6)

Laboratoire CHIESI S.A.

formotérol (fumarate de) dihydrate

Liste I

Date de l'AMM : 26 août 2005

Modification de l'AMM : 1^{er} octobre 2007 (extension d'indication à la BPCO)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivité dans l'extension d'indication
« traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la
bronchopneumopathie chronique obstructive »

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

formotérol (fumarate de) dihydrate

1.2. Indication

- « Traitement symptomatique continu de l'asthme persistant, modéré à sévère, chez les patients nécessitant la prise quotidienne de bronchodilatateurs ; en association avec un traitement anti-inflammatoire continu (glucocorticoïdes inhalés et/ou oraux).

La corticothérapie associée devra être maintenue en prises régulières. »

- « **Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive.** »

1.3. Posologie

La posologie est fonction de la sévérité de la maladie

Posologie dans le traitement de l'asthme :

Adultes (y compris les sujets âgés) et adolescents âgés de 12 ans et plus :

Dose usuelle : une bouffée matin et soir (soit 24 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté par jour). Dans les cas sévères : jusqu'à deux bouffées matin et soir au maximum (soit 48 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté par jour). La dose journalière maximale est de 4 bouffées (48 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté).

Bronchopneumopathie chronique obstructive :

Adulte (âgés de 18 ans et plus) :

La dose usuelle est de 1 inhalation 2 fois par jour (1 inhalation le matin et 1 inhalation le soir, soit 24 microgrammes de fumarate de formotérol par jour). En traitement continu, la dose journalière ne doit pas dépasser 2 inhalations. Si besoin, des inhalations supplémentaires peuvent néanmoins être prises occasionnellement pour soulager les symptômes, sans toutefois dépasser une dose totale maximum de 4 inhalations par jour (traitement continu et inhalations supplémentaires comprises). Ne pas dépasser plus de 2 inhalations à chaque prise.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

R : Système respiratoire
R03 : Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
R03A : Adrénergiques pour inhalation
R03AC : Agonistes sélectifs beta-2 adrénergiques
R03AC13 : Formotérol

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments strictement comparables

Bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de longue durée d'action, sous forme inhalée ayant les indications :

- traitement symptomatique continu de l'asthme
- traitement symptomatique continu de la BPCO.

formotérol : FORADIL 12 µg
 OXIS TURBUHALER 12 µg par dose (non commercialisé)

salmétérol : SEREVENT 25 µg par dose
 SEREVENT DISKUS 50 µg par dose, poudre pour inhalation
 SISEROL 25 µg par dose (non commercialisé)
 SISEROL DISKUS 50 µg par dose (non commercialisé)

Dans le cadre des bronchopneumopathies obstructives autres que l'asthme, le libellé de l'indication de FORADIL n'est pas complètement superposable à celui des autres spécialités : « traitement symptomatique continu de l'asthme et des autres bronchopneumopathies obstructives réversibles ».

2.2.2. Médicaments non strictement comparables

Bronchodilatateurs de longue durée d'action en association avec un corticoïde :

formotérol + budésonide : SYMBICORT TURBUHALER 200 et 400 µg par dose
 salmétérol + fluticasone : SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose

Dans le cadre de l'indication relative à la BPCO :

- l'indication de SYMBICORT TURBUHALER 200 et 400 µg par dose dans la BPCO est limitée au traitement symptomatique des formes sévères (VEMS < 50 % de la valeur théorique) chez les patients présentant des antécédents d'exacerbations répétées, et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par un bronchodilatateur de longue durée d'action.
- 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.

2.3. **Médicaments à même visée thérapeutique**

Il s'agit des spécialités à base de bronchodilatateurs de courte durée d'action (bêta-2 agonistes et anticholinergiques seuls ou en association), des spécialités non inhalées à base de bêta-2 agonistes de longue durée d'action et des spécialités comportant des méthylxanthines (théophyllines).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. **Efficacité**

Dans une étude d'une durée de 12 semaines (randomisée, en double-aveugle), chez 457 patients atteints de BPCO stable ($40 \leq \text{VEMS pré-bronchodilatateur} \leq 70 \%$ et $\geq 900 \text{ mL}$ et réversibilité du VEMS $\leq 12\%$), le formotérol en solution en flacon pressurisé (FORMOAIR) a été non-inférieur au formotérol en poudre pour inhalation (FORADIL) sur le VEMS mesuré 12 heures après la prise (AUC).

3.2. Tolérance

Le profil de tolérance de FORMOAIR a été similaire à celui de FORADIL. Aucune mention spécifique aux patients traités pour une BPCO n'a été apportée au paragraphe « Effets indésirables » du RCP.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO et n'a pas d'impact sur le déclin à long terme de la fonction pulmonaire.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par la BPCO est majeur. La sous-population constituée par les patients pouvant bénéficier d'un traitement par FORMOAIR représente un fardeau important.

L'amélioration de la prise en charge de la BPCO constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorités du GTNDO¹). Toutefois, pour la prise en charge symptomatique de la BPCO, le besoin thérapeutique est couvert par les thérapeutiques à visée symptomatique existantes.

Au vu des données des essais cliniques et compte tenu des alternatives disponibles, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité ou de qualité de vie pour cette spécialité.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité FORMOAIR.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Cette spécialité est un traitement de première intention chez les patients dont la gêne respiratoire est devenue permanente malgré le recours, de façon pluriquotidienne, aux bronchodilatateurs de courte durée d'action.

Le traitement symptomatique continu par formotérol ne doit être poursuivi que si les symptômes sont améliorés. Il n'existe pas de recommandations pour une utilisation du formotérol en traitement des symptômes aigus.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par FORMOAIR 12 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

FORMOAIR 12 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action disponibles dans cette indication.

¹ Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Aucun médicament ne permet de prévenir l'évolution à long terme de la BPCO vers l'insuffisance respiratoire chronique. En dehors des exacerbations, les médicaments utilisés visent à diminuer les symptômes et à réduire la fréquence et la gravité des complications.

Les bronchodilatateurs, pris à la demande ou en continu, constituent le principal traitement symptomatique de la BPCO. Il s'agit essentiellement des bêta-2 agonistes et des anticholinergiques, disponibles sous forme inhalée. Les théophyllines peuvent être employées 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.

Les bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action (bêta-2 agonistes ou anticholinergiques), pris à la demande, sont recommandés en première intention.

Les bronchodilatateurs 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.

Deux bêta-2 agonistes LA, formotérol et salmétérol, sont disponibles. Ils ont démontré un avantage par rapport au placebo.

Le tiotropium (anticholinergique de longue durée d'action) a démontré un avantage par rapport au placebo et à l'ipratropium (anticholinergique de courte durée d'action) mais, comparé aux bêta-2 agonistes LA, les différences observées n'ont pas été cliniquement pertinentes.

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

Les corticoïdes inhalés ne peuvent être employés que conjointement à un bronchodilatateur LA. L'indication de l'association formotérol/budésonide est limitée au traitement symptomatique des patients atteints de BPCO sévère, c'est-à-dire avec un VEMS < 50% de sa valeur théorique et en présence d'exacerbations répétées malgré un traitement bronchodilatateur continu.

L'indication de l'association salmétérol/fluticasone est limitée aux 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.

Le traitement par bronchodilatateur LA ou par une association bronchodilatateur LA et corticoïde inhalé est purement symptomatique. Il ne devra donc 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 ($\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mm Hg}$), à distance d'un épisode aigu et malgré un traitement optimal.

4.4. Population cible

D'après les données épidémiologiques françaises disponibles, environ 3,5 millions de personnes seraient atteintes de bronchite chronique avec une évolution vers une BPCO dans un tiers des cas. Par conséquent, dans cette indication, la population cible peut être estimée à environ 1.150.000 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

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

4.5.1. Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement

65%.