



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 novembre 2007

FORMODUAL 100/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé
Boîte de 120 doses (CIP : 381 211-2)

CHIESI SA

Dipropionate de béclométhasone / fumarate de formotérol

Liste I

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

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Dipropionate de béclométhasone / fumarate de formotérol

1.2. Originalité

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

1.3. Indication

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

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

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

1.4. Posologie

Voie inhalée.

FORMODUAL ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme. La posologie de FORMODUAL est individuelle et doit être ajustée en fonction de la sévérité de la maladie. Que ce soit à l'initiation ou pendant les phases d'adaptation du traitement, si le dosage disponible de l'association fixe ne permet pas d'ajuster la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état clinique du patient, bêta-2 agonistes et corticostéroïdes devront être administrés individuellement.

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

Posologies recommandées chez l'adulte de 18 ans et plus :

Une à deux inhalations deux fois par jour.

La dose journalière maximale est de 4 inhalations par jour.

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

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

Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage prescrit est adapté pour un traitement optimal du patient. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale permettant d'obtenir le contrôle des symptômes. Lorsque celui-ci est obtenu avec la posologie minimale recommandée de FORMODUAL, l'administration d'un corticoïde seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace.

Les patients devront être informés de la nécessité de poursuivre le traitement de façon régulière et quotidienne, même si la symptomatologie a régressé.

Populations particulières :

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

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

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2007)

R03AK07

R : Système respiratoire

03 : Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes

A : Adrénergiques pour inhalation

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

07 : formotérol

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments strictement comparables

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

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

2.2.2. Médicaments non strictement comparables

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

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres médicaments indiqués dans l'asthme (bêta-2 agonistes de courte durée d'action, bronchodilatateurs anticholinergiques, bêta-2 agoniste de longue durée d'action

oraux, théophyllines et ses dérivés, l'anti-leucotriène montélukast, corticoïdes oraux, l'anti-IgE omalizumab).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

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

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

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

3.2. Tolérance

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

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

3.3. Conclusion

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

FORMODUAL administré à la posologie de 2 inhalations 2 fois/jour a été non-inférieur à SYMBICORT TURBUHALER (budésonide / formotérol 200/6 µg par dose, 2 inhalations 2 fois/jour) et à SERETIDE (fluticasone / salmétérol 125/25 µg par dose, 2 inhalations 2 fois/jour).

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

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'asthme persistant se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation de la qualité de vie. Il peut exceptionnellement engager le pronostic vital du patient.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

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

- chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée à la dose optimale et la prise d'un bêta-2 agoniste inhalé d'action brève à la demande,
- ou chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Il existe des alternatives.

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

4.2. Amélioration du service médical rendu

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

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Stratégie thérapeutique du traitement de l'asthme :

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

- Le traitement de l'**asthme intermittent** ne requiert la prise de bêta-2 agoniste d'action brève inhalés que lorsqu'une gêne respiratoire apparaît.

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

Un traitement de fond est associé au traitement des symptômes (bêta-2 agoniste d'action brève inhalés à la demande).

- ❖ **asthme léger** : traitement préventif anti-inflammatoire quotidien par corticothérapie inhalée à faible dose.
- ❖ **asthme modéré** :
 - il faut, dans un premier temps, augmenter la posologie des corticoïdes inhalés afin de contrôler au mieux la composante inflammatoire.
 - dans un second temps, lorsque la consommation de bêta-2 agoniste d'action brève est pluriquotidienne ou lorsqu'il existe des symptômes nocturnes, il est recommandé d'associer un bronchodilatateur d'action prolongée (bêta-2 agoniste inhalé d'action prolongée ou bêta-2 agoniste oral à libération prolongée). Les recommandations ANAES-AFSSAPS (2004) prévoient la possibilité de recourir d'emblée à l'association d'une corticothérapie inhalée et d'un bêta-2 agoniste inhalé d'action prolongée en cas de symptômes sévères ou de fonction respiratoire altérée.

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

- ❖ **asthme sévère** : il nécessite le plus souvent l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée, de bronchodilatateurs d'action prolongée (bêta-2 agoniste inhalés d'action prolongée, théophyllines à libération prolongée ou bêta-2 agoniste oral à libération prolongée, voire d'un anticholinergique), et d'une corticothérapie orale. Le but de l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée et de bronchodilatateurs d'action prolongée est de retarder ou réduire le recours à une corticothérapie orale continue minimale.

Chez les patients atteints d'asthme persistant sévère allergique (confirmé par dosage d'IgE), mal contrôlé par les traitements habituels, corticoïde inhalé à forte dose et bêta-2 agoniste de longue durée d'action, le traitement additionnel par omalizumab (anti IgE) peut être une alternative à la corticothérapie orale.

4.3.2. Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

FORMODUAL 100/6 µg par dose est un traitement de seconde intention dans le traitement de fond des patients atteints d'asthme persistant pour lesquels l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde à un broncho-dilatateur de longue durée d'action est justifiée, c'est à dire :

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

4.4. Population cible

La population cible de FORMODUAL est définie par les patients adultes atteints d'asthme persistant modéré à sévère.

Selon l'enquête du CREDES « L'asthme en France selon les stades de sévérité » (1998), la prévalence de l'asthme dans la population générale est de 5,8%, ce qui, rapporté à la population française, représente environ 3,5 millions de patients (INED 2006).

Toujours selon cette enquête, 50 % de ces patients auraient un asthme persistant et 21% un asthme persistant modéré à sévère, ce qui représente une population de 735.000 patients.

FORMODUAL étant indiqué uniquement chez l'adulte, sa population cible peut être estimée à 615.000 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

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

Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%