

AVIS DE LA COMMISSION

18 décembre 2002

SYMBICORT TURBUHALER 100/6 mg par dose, poudre pour inhalation
Inhalateur de 120 doses

Laboratoire AstraZeneca

budésonide/ fumarate de formotérol dihydraté

Liste I

Date de l'AMM : 12 mars 2001

Rectificatif : 1^{er} août 2002 (extension d'indication)

Motif de la demande : Modification des conditions d'inscription pour une extension de l'indication à l'enfant de 6 à 11 ans.

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

budésonide
fumarate de formotérol dihydraté

1.2. Originalité

SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg par dose est une association fixe d'un corticoïde et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action sous forme inhalée, déjà commercialisés séparément dans le traitement de l'asthme.
Il s'agit d'une extension de l'indication à l'enfant de 6 à 11 ans.

1.3. Indication(s)

Traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un broncho-dilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un broncho-dilatateur 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 µg par dose n'est pas adapté au traitement de l'asthme persistant sévère.

1.4. Posologie

Voie inhalée.

Adultes et adolescents (12 ans et plus) : 1-2 inhalations 2 fois par jour

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

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 le bêta-2 mimétique longue durée d'action pour le contrôle des symptômes.

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

La posologie est individuelle. Le dosage qui sera prescrit devra correspondre à la dose de principe actif adaptée en fonction de la sévérité de la maladie. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale permettant d'obtenir le contrôle des symptômes.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

budésonide :

R	:	Système respiratoire
03	:	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
B	:	Autres Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes pour inhalation
A	:	Glucocorticoïdes
02	:	budésonide

formotérol :

R	:	Système respiratoire
03	:	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
A	:	Adrénergiques pour inhalation
C	:	Agonistes sélectifs β -2 adrénergiques
13	:	formotérol

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Associations fixes d'un corticoïde et d'un broncho-dilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action indiquées chez l'enfant à partir de 6 ans administrées par voie inhalée :

fluticasone + salmétérol :

SERETIDE DISKUS 100/50 µg/dose, poudre pour inhalation

Associations libres de spécialités à base de glucocorticoïde et de spécialités à base de bêta-2 agoniste de longue durée d'action administrées par voie inhalée.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit de l'ensemble des antiasthmatiques indiqués chez l'enfant à partir de 6 ans.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Etude comparant SYMBICORT TURBUHALER au PULMICORT TURBUHALER (budésonide)

Méthodologie : étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle.

Patients : 286 patients, âgés de 4 à 17 ans ayant un asthme persistant depuis plus de 6 mois, insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée à dose stable depuis au moins 6 semaines avec un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) compris entre 40 et 90 % de la valeur théorique avec une réversibilité de 15 %. Il est à noter que malgré un VEMS moyen de 76 % de la valeur théorique, les enfants étaient peu symptomatiques puisque près de 50 % n'ont pas utilisé de β_2 -mimétiques de courte durée d'action et 40 % avaient un score de symptômes de 0 dans les 7 jours précédant l'inclusion.

Traitement : 2 groupes

- budésonide/formotérol 100/6 μg par dose : 2 inhalations 2 x/j
- budésonide 100 μg par dose : 2 inhalations 2 x/j

Critères de jugement :

- critère principal : variation du débit expiratoire de pointe (DEP) du matin au cours du traitement
- critères secondaires : DEP du soir, symptômes de l'asthme, nombre de réveils, utilisation d'un β_2 -agoniste de courte durée d'action durant jour et la nuit, VEMS et capacité vitale forcée (CVF).

Durée de l'étude : 12 semaines.

Résultats :

Critère principal :

	budésonide/formotérol	budésonide	p
Posologie	2 x 100/6 μg , 2x/j	2 x 100 μg , 2x/j	
N	148	138	
DEP matin (l/min)	23,06 $\pm$ 2,54	11,10 $\pm$ 2,59	S

Critère secondaires :

	budésonide/ formotérol	budésonide	budésonide/ formotérol vs budésonide	Intervalle de confiance à 95 %
DEP soir (l/min)	20,00	8,33	$\Delta = 11,67$	[5,14 ; 18,20] (S)
VEMS (l)	2,01	1,91	Ratio(%)= 105,53	[101,89 ; 109,30] (S)
CVF (l)	2,36	2,29	Ratio(%)= 103,07	[99,21 ; 107,08] (NS)
Symptômes de l'asthme (score 0 à 6)	0,45	0,48	$\Delta = -0,04$	[-0,16 ; 0,08] (NS)
Inhalations de $\beta 2$ mimétiques/24 h	-0,11	-0,09	$\Delta = -0,03$	[-0,19 ; 0,14] (NS)
Réveils nocturnes	5,45	6,56	$\Delta = -1,11$	[-3,56 ; 1,34] (NS)

L'association budésonide/formotérol est plus efficace que le budésonide seul sur le DEP du matin (critère principal) et du soir et sur le VEMS.

3.2. Effets indésirables

Aucune différence entre budésonide/formotérol et budésonide seul en ce qui concerne le profil des effets indésirables et leur fréquence. Les effets indésirables rencontrés habituellement avec les $\beta 2$ -mimétiques (crampes, céphalée, palpitations, tachycardie, tremblements) et les corticoïdes (dyspnée, candidose orale) ont été peu fréquents.

3.3. Conclusion

Chez des enfants de 4 à 17 ans atteints d'asthme persistant insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée, l'association budésonide/formotérol a montré une efficacité supérieure à celle du budésonide seul sur le DEP du matin (critère principal) et du soir et sur le VEMS. Il n'y a pas d'amélioration de l'association par rapport au budésonide seul sur les autres paramètres classiques tels que la consommation de $\beta 2$ -mimétiques de courte durée d'action, les symptômes de l'asthme ou les réveils nocturnes. Les différents traitements ont été bien tolérés.

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. Elle peut exceptionnellement engager le pronostic vital du patient.

Cette spécialité entre dans le cadre du traitement de fond des patients âgés de plus de 6 ans atteints d'asthme persistant modéré.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention. Le traitement par SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg devra être instauré :

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

SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg n'est pas adapté au traitement de l'asthme persistant sévère.

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu par SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

SYMBICORT TURBUHALER partage l'amélioration du service médical rendu par SERETIDE DISKUS (niveau IV, avis du 27 septembre 2000) en terme d'observance par rapport à l'administration séparée d'un β-2 agoniste de longue durée d'action et d'un glucocorticoïde.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Stratégie thérapeutique recommandée dans l'asthme

- Le traitement de l'**asthme intermittent** requiert seulement la prise de β-2 stimulants d'action brève 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 (β-2 stimulants d'action brève inhalés à la demande) :
 - (i) **asthme léger** : traitement anti-inflammatoire quotidien, soit par corticothérapie inhalée à faible dose soit par cromones.
 - (ii) **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 β-2 stimulants d'action brève reste pluriquotidienne ou lorsqu'il existe des symptômes nocturnes, il est recommandé d'associer un broncho-dilatateur d'action prolongée (β-2 stimulant inhalé ou oral) et éventuellement une théophylline à libération prolongée.

Les β-2 stimulants d'action prolongée ne doivent être utilisés qu'après optimisation de la corticothérapie inhalée, et conjointement à celle-ci. En effet, lorsqu'un β-2 stimulant d'action prolongée est administré seul son

effet broncho-dilatateur peut diminuer en terme de durée d'action et/ou d'efficacité (tachyphylaxie).

- (iii) **asthme sévère** : il nécessite le plus souvent l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée, de broncho-dilatateurs d'action prolongée (β -2 stimulants inhalés, théophyllines ou β -2 stimulant oral, voir d'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 broncho-dilatateurs d'action prolongée est de retarder ou réduire au minimum le recours à une corticothérapie orale continue.

Place de SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg par dose dans la stratégie thérapeutique

SYMBICORT TURBUHALER 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 et un broncho-dilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée, c'est-à-dire :

- les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un broncho-dilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée à la demande.

ou

- 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.

SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg n'est pas adapté au traitement de l'asthme persistant sévère.

4.4. Population cible

La population des patients entre 6 et 11 ans atteints d'asthme persistant et correspondant aux critères de l'indication retenue pour SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg par dose ne modifie pas la population cible précédemment définie dans l'avis du 9 mai 2001 :

Sur la base des données épidémiologiques disponibles, la population cible de SYMBICORT TURBUHALER, telle que définie par le libellé de l'AMM, serait de l'ordre de 645 000 à 700 000 patients en France.

4.5. Recommandations de la Commission

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

4.5.1. Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %