

AVIS DE LA COMMISSION

15 septembre 2004

**OXIS TURBUHALER 12 µg PAR DOSE, poudre pour inhalation
60 doses**

Laboratoires ASTRA ZENECA

Fumarate de formotérol dihydraté

Liste I

Date de l'AMM : 4 février 2004

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Fumarate de formotérol dihydraté

1.2. Originalité

Néant.

1.3. Indication(s)

OXIS TURBUHALER est indiqué dans l'asthme en traitement symptomatique de l'obstruction bronchique et en traitement préventif de l'asthme induit par l'effort, lorsqu'un traitement adapté par corticoïde s'avère insuffisant.

OXIS TURBUHALER est indiqué dans la BPCO en traitement symptomatique de l'obstruction bronchique.

1.4. Posologie

Adultes

Asthme :

Posologie usuelle : 1 inhalation une ou deux fois par jour. La dose quotidienne peut être répartie le matin et/ou le soir. Certains patients peuvent nécessiter 2 inhalations une ou deux fois par jour.

La dose maximale en traitement continu est de 4 inhalations par jour.

Si besoin, des inhalations supplémentaires à la posologie usuelle prescrite dans le cadre du traitement régulier continu peuvent être prises pour soulager les symptômes, sans toutefois dépasser une dose totale maximum de 6 inhalations par jour (traitement régulier continu et inhalations supplémentaires comprises). A chaque prise, ne pas dépasser plus de 3 inhalations.

Cependant, l'utilisation fréquente, c'est-à-dire plus de 2 fois par jour et/ou plus de 2 jours par semaine d'une dose supérieure à la posologie usuelle, est le signe d'un contrôle insuffisant de la maladie et doit conduire à une réévaluation du traitement.

Bronchopneumopathie chronique obstructive :

Posologie usuelle : 1 inhalation une ou deux fois par jour.

La dose maximale en traitement continu est de 2 inhalations par jour.

Si besoin, des inhalations supplémentaires à la posologie usuelle prescrite dans le cadre du traitement régulier continu peuvent être prises pour soulager les symptômes, sans toutefois dépasser une dose totale maximum de 4 inhalations par jour (traitement régulier continu et inhalations supplémentaires comprises). A chaque prise, ne pas dépasser plus de 2 inhalations.

Cependant, l'utilisation fréquente, c'est-à-dire plus de 2 fois par jour et/ou plus de 2 jours par semaine, d'une dose supérieure à la posologie usuelle, est le signe d'un contrôle insuffisant de la maladie et doit conduire à une réévaluation du traitement.

En cas de symptômes nocturnes, la posologie peut être réduite à une seule prise par jour, au coucher. Les études cliniques ont montré une durée d'action d'environ 12 heures.

Il convient lors du traitement de toujours rechercher la dose minimale efficace.

Prévention de l'asthme induit par l'effort :

1 inhalation avant l'effort. La dose journalière ne devra pas dépasser la dose maximale indiquée en traitement continu.

Enfants de 6 ans et plus

Asthme :

Posologie usuelle : 1 inhalation une ou deux fois par jour.

La dose maximale journalière est de 2 inhalations par jour.

Prévention de l'asthme induit par l'effort

1 inhalation avant l'effort. Ne pas dépasser la dose maximale journalière indiquée en traitement continu.

Catégories particulières de patients :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire aux doses recommandées, chez les patients âgés ou souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale. (Voir Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

Commentaire : une présentation plus faiblement dosée de cette spécialité (6 µg/dose) est disponible, cependant, ce dosage n'a pas fait l'objet d'une demande d'inscription.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

R03AC13

R : système respiratoire
03 : médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
A : adrénergiques pour inhalation
C : agonistes sélectifs bêta-2 adrénergiques
13 : formotérol

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de longue durée d'action, sous forme inhalée, associés ou non à un corticoïde, ayant les indications :

- traitement symptomatique continu de l'asthme
 - traitement préventif de l'asthme d'effort
 - traitement symptomatique continu de la BPCO.
- Bronchodilatateurs de longue durée d'action :
 - formotérol : FORADIL 12 µg
 - 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)

En matière de bronchopneumopathies obstructives autres que l'asthme, les libellés des indications des différentes spécialités ne sont pas complètement superposables :

- FORADIL est indiqué dans le traitement symptomatique continu de l'asthme et des autres bronchopneumopathies obstructives réversibles.
- Les spécialités SEREVENT et SISEROL sont indiquées (modification du libellé depuis le 22 août 2003) dans le traitement symptomatique de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

Une demande de modification des conditions d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités est en cours d'examen pour les spécialités SEREVENT et SISEROL. La Commission a rendu son avis sur ces spécialités le 7 avril 2004.

- 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 formes sévères (VEMS < 50 % de la valeur théorique) chez les patients présentant des antécédents d'exacerbations répétées, et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités est en cours

d'examen pour ces spécialités. La Commission a rendu son avis sur ces spécialités le 14 janvier 2004.

2.2.2 Evaluation concurrentielle

➤ **Asthme :**

Le premier en nombre de journées de traitement :
SEREVENT DISKUS 50 µg/dose (source : base Taxe 2002)

Le plus économique en coût de traitement :
SEREVENT 25 µg/dose

Le dernier inscrit :
SEREVENT DISKUS 50 µg/dose (JO du 03/09/97)

➤ **BPCO :**

Sans objet.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Asthme et BPCO :

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

27 études ont été soumises à la Commission dont :

- 12 dans l'asthme de l'adulte,
- 5 dans l'asthme de l'enfant,
- 2 dans la prévention de l'asthme induit par l'effort chez l'adulte,
- 1 dans la prévention de l'asthme induit par l'effort chez l'enfant,
- 7 dans la BPCO

Toutes ces études ont été réalisées avec le formotérol administré par le dispositif Turbuhaler.

3.1.1. ASTHME

3.1.1.1. TRAITEMENT CONTINU CHEZ L'ADULTE

Le laboratoire a déposé 14 études dont :

- 3 de pharmacologie versus placebo en dose unique
- 1 versus placebo d'une durée de 4 semaines
- 3 versus placebo et terbutaline d'une durée de 3 à 6 mois
- 3 comparant l'association formotérol + budésonide au budésonide seul ou en association au placebo, dont une d'une durée de 3 mois (21 patients) et deux d'une durée de 12 mois (études OPTIMA et FACET)
- 2 versus formotérol administré par le dispositif Aerolizer (FORADIL) en cross-over pendant 2 périodes de 2 semaines.

Seules sont décrites ci-après les 8 études d'efficacité concernant l'administration régulière d'OXIS TURBUHALER versus placebo ou un autre bronchodilatateur et les études FACET et OPTIMA. L'étude d'une durée de 3 mois comparant l'association formotérol + budésonide au budésonide seul n'est pas rapportée en raison du faible nombre de patients inclus (21 patients).

➤ Etude versus placebo

Dans 1 étude randomisée, en double-aveugle, multicentrique, d'une durée de 4 semaines et ayant porté sur 221 patients souffrant d'asthme persistant (VEMS¹: 40-80% de la valeur prédite et 1L, réversibilité 15%), le formotérol a été testé à 3 doses : 6 µg, 12 µg ou 24 µg 2 fois par jour. Les patients pouvaient utiliser un médicament de recours en cas de crise.

Les 3 doses de formotérol se sont montrées statistiquement supérieures au placebo dans l'amélioration du DEP² du matin mesuré avant la prise du traitement (critère principal). Les variations du DEP ont été de -1 L/min sous placebo, +15,2 L/min sous formotérol 6 µg 2x/j, +14,6 L/min sous formotérol 12 µg 2x/j et +35 L/Min sous formotérol 24 µg 2x/j. Les 3 doses de formotérol ont été supérieures au placebo pour améliorer des symptômes de l'asthme et le recours aux bronchodilatateurs de courte durée d'action.

➤ Etudes versus placebo et terbutaline à dose fixe

Les résultats précédents sont confortés par 3 études réalisées avec des posologies différentes de formotérol (6, 12 et 24 µg 2x/jour). Le formotérol a été comparé à l'association placebo + terbutaline à la posologie fixe de 0,5 mg 4 fois par jour.

Le formotérol a été statistiquement supérieur à la terbutaline associée au placebo sur le DEP du matin mesuré avant la prise du traitement. L'augmentation du DEP du matin par rapport au traitement par placebo et terbutaline a été de l'ordre de

¹ VEMS : volume expiratoire maximum en 1 seconde

² DEP : débit expiratoire de pointe

+ 15 L/min avec les posologies de 6 et 12 µg 2x/jour. Une différence plus importante de + 28 L/min a été observée à la posologie de 24 µg 2x/jour.

➤ Etude FACET

Méthodologie : étude randomisée, en double-aveugle ayant comparé l'association formotérol + budésonide au budésonide seul ou associé à un placebo. Durée de l'étude : 12 mois.

Patients : patients âgés de 18 à 70 ans souffrant d'asthme depuis au moins 6 mois et traités par corticoïde inhalé depuis au moins 3 mois. Leur VEMS devait être 50% de la valeur prédite avec une réversibilité de 15% après une inhalation de 1 mg de terbutaline.

Traitements comparés et posologies :

Formotérol (12 µg 2x/j)

Budésonide (200 et 800 µg/j) + **placebo**

Formotérol (12 µg 2x/j) + **budésonide** (200 et 800 µg/j)

L'utilisation de la terbutaline en cas de symptôme était autorisée pendant l'étude.

Critères de jugement : taux d'exacerbations sévères et légères.

Les exacerbations sévères étaient définies par la nécessité de recourir à une corticothérapie orale de 10 jours ou par une diminution de plus de 30%, par rapport à la valeur de base, du DEP du matin pendant 2 jours consécutifs.

Les patients ayant eu 3 exacerbations sévères en 3 mois ou un total de 10 exacerbations sévères étaient exclus de l'étude.

Les exacerbations légères étaient définies par la présence d'au moins 2 jours consécutifs satisfaisant à l'un au moins des critères suivants :

- une diminution du DEP du matin de plus de 20% par rapport à la valeur de base dans les 10 derniers jours de la période de pré-inclusion,
- plus de 3 inhalations supplémentaires de terbutaline en 24 heures,
- réveils nocturnes liés à l'asthme.

Les journées isolées avec exacerbation légère n'étaient pas comptabilisées.

Résultats :

	Formotérol 24 µg/j + Budésonide 200 µg/j N =210	Placebo + Budésonide 200 µg/j N =213	Formotérol 24 µg/j+ Budésonide 800 µg/j N = 215	Placebo + Budésonide 800µg/j N = 214	p Formo. vs placebo	p Budésonide 200 vs 800 µg/j
Taux annuel des exacerbations sévères	0,67	0,91	0,34	0,46	p=0,01	p<0,001
Nombre de patients exclus pour exacerbation sévère	7	10	0	4		
Taux annuel des exacerbations légères	21,3	35,4	13,4	22,3	p<0,001	p<0,001

Comparativement au budésonide associé au placebo, l'addition de formotérol (12 µg 2x/j) au traitement par budésonide inhalé, à faible ou forte dose, a réduit de façon statistiquement significative :

- le taux des exacerbations sévères (0,24 exacerbation évitée par an avec l'association au budésonide 200 µg/j et 0,12 exacerbation évitée par an avec l'association au budésonide 800 µg/j)
- le taux des exacerbations légères (14,1 exacerbations évitées par an avec l'association au budésonide 200 µg/j et 8,9 exacerbations évitées par an avec l'association au budésonide 800 µg/j).

➤ Etude OPTIMA

Méthodologie : étude randomisée, en double-aveugle ayant comparé l'association formotérol + budésonide au budésonide seul. Durée de l'étude : 12 mois.

Patients inclus correspondant à l'indication validée par l'AMM (patients déjà traités par corticoïdes inhalés) : les patients étaient âgés de 12 ans au moins souffrant d'asthme persistant modéré traité depuis au moins 3 mois par corticothérapie inhalée à faible dose, ayant un VEMS 70% de la valeur individuelle prédite après administration de terbutaline. Le traitement des patients nécessitait au moins 2 inhalations par jour d'un bronchodilatateur de courte durée d'action durant les 2 dernières semaines de la période de pré-inclusion. Les patients devaient avoir une variabilité du DEP 15% ou une réversibilité du VEMS 12% après administration de terbutaline.

Traitements comparés et posologies :

Formotérol (6 µg 2x/j) + budésonide (200 µg/j)

Budésonide (200 µg/j)

Formotérol (6 µg 2x/j) + budésonide (400 µg/j)

Budésonide (400 µg/j)

Aucun autre traitement n'était autorisé durant l'étude, sauf en cas d'exacerbation sévère.

Critères de jugement :

Critères principaux : délai de survenue de la 1^{ère} exacerbation et fréquence des jours avec mauvais contrôle de l'asthme.

Critères secondaires : variation du VEMS, du DEP du matin, nombre de jours avec symptômes, consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action, réveils nocturnes, fréquence des exacerbations sévères.

Une exacerbation sévère était définie par :

- la nécessité de recourir à une corticothérapie orale, selon l'avis de l'investigateur ou
- une admission à l'hôpital ou aux urgences pour une aggravation de l'asthme ou
- une diminution du DEP du matin >25% par rapport à la valeur de base

Un jour avec mauvais contrôle de l'asthme était défini par :

- DEP du matin 20% en dessous de la valeur basale ou
- utilisation d'un bronchodilatateur de courte durée d'action d'au moins 2 inhalations supplémentaires par rapport à la consommation initiale ou
- réveils dû à l'asthme.

Résultats :

Délai de survenue de la 1^{ère} exacerbation :

L'addition de formotérol au budésonide 200 µg/j ou 400µg/j a réduit le risque de survenue de la 1^{ère} exacerbation de 43% (RR = 0,57 IC95% = [0,46 ; 0,72]).

Autres critères :

	Formotérol 12 µg/j+ Budésonide 200 µg/j N =323	Budésonide 200 µg/j N =322	Formotérol 12 µg/j+ Budésonide 400 µg/j N =315	Budésonide 400 µg/j N =312	P <i>F + Bud 200 Vs Bud 400</i>
Nbre de jours avec mauvais contrôle de l'asthme /an	0,098	0,130	0,078	0,123	0,0001
Variation du VEMS (% valeur théorique)	2,55	0,27	4,13	0,90	0,015
Variation du DEP du matin (L/min)	12,89	2,78	18,50	1,73	0,0015
% de jours avec symptômes	27,4	32,8	25,1	29,7	0,25
nbre d'inhalations de bronchodil. de courte durée d'action	0,66	0,89	0,63	0,75	0,17
% de nuits avec réveils nocturnes	5,4	6,0	4,5	6,0	0,43
Nbre de jours avec mauvais contrôle de l'asthme /an	0,098	0,130	0,078	0,123	0,0001
Nbre d'exacerbations sévères /an	0,56	0,92	0,36	0,96	0,0001

Lorsque le formotérol (6 µg 2x/j) a été ajouté au budésonide faible dose, il a été observé, par rapport au budésonide forte dose :

- une diminution du taux de jours avec mauvais contrôle de l'asthme (0,025 jour avec mauvais contrôle évité par an)
- une diminution de la fréquence des exacerbations sévères (0,4 exacerbation évitée par an).

L'addition de formotérol au budésonide 200 µg/j a amélioré de façon statistiquement significative le VEMS (+1,65%) et le DEP du matin (+11,16%) par rapport à la dose de 400 µg/j de budésonide seul.

Seule la différence sur la variation du DEP du matin est cliniquement pertinente.

Sur les autres critères (nombre de jours avec symptômes, consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action, réveils nocturnes), aucune différence significative n'a été observée entre les groupes formotérol+budésonide 200 µg/j et budésonide 400 µg/j.

➤ Etudes comparant le formotérol administré par le dispositif Turbuhaler au formotérol administré par le dispositif Aerolizer (FORADIL)

Deux études randomisées, en double-aveugle avec double-placebo, multicentriques ont été réalisées en cross-over pendant 2 périodes de 2 semaines séparées d'une période de « wash-out » de 2 semaines.

Dans chaque étude, 66 patients ont été randomisés.

Il s'agissait de patients souffrant depuis au moins 6 mois d'asthme persistant traité par corticoïde inhalé, caractérisé par un VEMS compris entre 40 et 80% de la valeur théorique et ≥ 1 L et par une réversibilité $\geq 15\%$.

Dans la première étude, les patients ont reçu le formotérol Turbuhaler et le formotérol Aerolizer à la posologie de 12 μ g 2 fois par jour. Dans la deuxième étude, les patients ont été traités à la posologie de 24 μ g 2 fois par jour (dose maximale validée par l'AMM).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux traitements sur la valeur du DEP du matin (critère principal de jugement), quelque soit la dose étudiée.

3.1.1.2 TRAITEMENT CONTINU CHEZ L'ENFANT

Le laboratoire a fourni 5 études dont :

- 3 études versus placebo chez des patients âgés de 6 à 11, ou de 12 à 17 ans : 2 études d'une durée de 3 mois et 1 étude d'une durée de 2 semaines (les résultats de cette étude ne seront pas rapportés ci-après)
- 1 étude comparant l'association formotérol + budésonide (SYMBICORT TURBUHALER) au budésonide seul (PULMICORT)
- 1 étude ouverte versus salmétérol

➤ Etudes versus placebo

Les 2 études d'une durée de 3 mois, versus placebo, randomisées, en double-aveugle, multicentriques ont été réalisées chez des enfants souffrant d'asthme persistant caractérisé par un VEMS $\geq 40\%$ ou compris entre 50 et 90% de la valeur théorique et une réversibilité $\geq 15\%$. Dans la première étude (n=248), les enfants étaient âgés de 6 à 17 ans et dans la deuxième (n=302), de 6 à 11 ans. Les enfants recevaient un traitement corticoïde inhalé régulier.

Le formotérol a été utilisé aux posologies de 6 et 12 μ g 2 fois/jour.

Le critère principal de jugement était le DEP du matin. Les autres critères de jugement étaient : le VEMS, le DEP du soir, les symptômes de l'asthme et le recours aux bronchodilatateurs d'action brève.

Résultats chez les enfants âgés de 6 à 17 ans :

Le formotérol s'est montré supérieur au placebo, de façon statistiquement significative, aux posologies étudiées, en termes de :

- DEP du matin, uniquement sur les 2 premiers mois de l'étude (augmentation de l'effet placebo au cours de l'étude)
- recours aux bronchodilatateurs de courte durée d'action.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le placebo et les 2 posologies de formotérol en ce qui concerne le VEMS et les symptômes de l'asthme. Aucune différence n'a été observée entre les 2 posologies de formotérol.

Chez les enfants âgés de 6 à 11 ans :

Le formotérol s'est montré supérieur au placebo de façon statistiquement significative, aux 2 posologies étudiées, en termes de DEP du matin, de DEP du soir et de VEMS.

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 posologies de formotérol sur l'ensemble des critères.

➤ **Etude comparant l'association formotérol + budésonide (SYMBICORT TURBUHALER) au budésonide seul (PULMICORT)**

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

Durée de l'étude : 12 semaines.

Patients : 286 patients inclus, 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 VEMS compris entre 40 et 90 % de la valeur théorique et une réversibilité du VEMS 15 %.

Traitements comparés :

- budésonide/formotérol 100/6 µg par dose : 2 inhalations 2 x/j (n=148)
- budésonide 100 µg par dose : 2 inhalations 2 x/j (n=138)

Critères de jugement :

- critère principal : variation du DEP du matin au cours du traitement
- critères secondaires : DEP du soir, symptômes de l'asthme, nombre de réveils, utilisation d'un bêta-2 agoniste de courte durée d'action durant jour et la nuit, VEMS et capacité vitale forcée (CVF).

Résultats : analyse en intention de traiter en tenant compte de la dernière valeur connue.

Caractéristiques des patients : malgré un VEMS moyen de 76 % de la valeur théorique, les enfants étaient peu symptomatiques puisque près de 50 % d'entre eux 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.

Critère principal :

	Budésonide+formotérol	budésonide	p
N	148	138	
DEP du matin à l'état initial (/min)	25,74	27,41	
Variation du DEP matin (L/min) par rapport à l'état initial	+23,06 ± 2,54	+11,10 ± 2,59	S

Critères 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 b2 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 a été plus efficace que le budésonide seul sur le DEP du matin (critère principal), le DEP du soir et le VEMS. Cependant, les différences observées de 12 L/min environ sur le DEP du matin et du soir et de 5 % sur le VEMS ne sont pas cliniquement pertinentes. Par ailleurs, Il n'y a pas de supériorité de l'association par rapport au budésonide seul sur les autres critères : consommation de $\beta 2$ -mimétiques de courte durée d'action, symptômes de l'asthme et réveils nocturnes.

➤ Etude versus salmétérol

Méthodologie : étude ouverte, randomisée, multicentrique.

Patients : 156 patients randomisés, âgés de 6 à 17 ans, souffrant d'un asthme persistant traité par corticoïde inhalé pendant plus de 4 semaines à une dose constante et par bêta-agoniste de courte durée d'action en cas de symptômes. A l'inclusion, les patients devaient avoir présenté des symptômes pendant au moins 3 jours ou 3 nuits au cours des 7 derniers jours.

Traitements :

- formotérol : 12 μ g 2 fois/jour (n=80)
- salmétérol : 50 μ g 2 fois /jour (n=76)

Durée de l'étude : 3 mois

Critères de jugement :

- critère principal : consommation diurne de bêta-agoniste de courte durée d'action
- critères secondaires : consommation de bêta-agoniste la nuit et pendant 24 h, DEP, score de symptômes (échelle de 0 à 3), réveils nocturnes.

Recueil des données sur 7 jours avant l'inclusion et avant chaque visite (4, 8 et 12 semaines après traitement).

Résultats :

Analyse en intention de traiter en tenant compte de la dernière valeur connue (n = 155).

Résultats à 12 semaines (valeurs moyennes)	Formotérol N = 79	Salmétérol N = 76	Formotérol versus salmétérol p
Consommation diurne de β-agoniste d'action brève (inhal. /jour) - Avant traitement : - Variation après traitement :	2,82 -1,85*	3,29 -1,72*	0,08
Consommation nocturne de β-agoniste d'action brève - Avant traitement : - Variation après traitement :	0,83 -0,56*	0,87 -0,39*	0,25
Consommation sur 24 h de β-agoniste d'action brève - Avant traitement : - Variation après traitement :	3,70 -2,45*	4,21 -2,05*	0,04
DEP du matin (L/min) - Avant traitement : - Variation après traitement :	294,4 +33,8*	284,3 +20,8*	0,19
Sévérité des symptômes diurnes (0 à 3) - Avant traitement : - Variation après traitement :	1,08 -0,70*	1,11 -0,53*	0,05
Sévérité des symptômes nocturnes (0 à 3) - Avant traitement : - Variation après traitement :	0,80 -0,50*	0,89 -0,47*	0,68
Réveils nocturnes (nuits / semaines) - Avant traitement : - Variation après traitement :	1,69 -1,03*	2,28 -1,31*	0,63

* : différence significative entre après et avant traitement

Le formotérol, comme le salmétérol, ont amélioré de façon significative, pour l'ensemble des critères étudiés, les patients par rapport à leur état initial. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 produits.

3.1.1.3. PREVENTION DE L'ASTHME INDUIT PAR L'EFFORT CHEZ L'ADULTE

➤ Etude comparant le formotérol à la terbutaline

Méthodologie : étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, réalisée en « cross-over » sur 3 périodes.

Patients : 26 patients randomisés de 19 à 53 ans souffrant d'asthme persistant depuis au moins 6 mois, traité par corticoïde inhalé, caractérisé par un VEMS > 70% de la valeur théorique et une diminution 15% du VEMS après un test d'effort.

Protocole :

Les patients ont reçu un traitement régulier par formotérol à la posologie de 12 µg 2 fois/jour pendant toute la durée de l'étude. Le traitement était interrompu la veille (dose du soir) avant chaque visite.

Les traitements en dose unique ont été testés tour à tour après des périodes d'au moins 4 jours de traitement régulier par formotérol 12 µg 2 fois/jour.

Le test d'effort a été réalisé 15 min, 4, 8 et 12 heures après l'administration du produit testé.

Pour chaque test d'effort (6 min de course), le VEMS a été mesuré avant l'effort et immédiatement à l'arrêt de l'exercice, 5, 10 et 20 min après la fin de l'exercice puis toutes les 10 min jusqu'à ce que la chute maximale du VEMS soit observée.

La réponse bronchique à l'exercice était exprimée par la diminution maximale du VEMS par rapport au VEMS mesuré avant l'exercice :

VEMS avant exercice – le plus faible VEMS après exercice

VEMS avant exercice

Traitements comparés :

Produits testés administrés en dose unique avant test d'effort :

Formotérol : 12 µg

Terbutaline : 0,5 mg

Placebo

Critère de jugement : mesure de la chute du VEMS 15 min, 4, 8 et 12 heures après administration du traitement en dose unique.

Résultats :

	Chute du VEMS (%)	IC 95%	p	Chute du VEMS (%)	IC 95%	p
	15 min			4 heures		
Terbutaline	16,6	13,7 ; 19,4		17,6	15,0 ; 20,2	
Formotérol	12,1	9,25 ; 15,0		9,53	6,94 ; 12,1	
Placebo	26,2	23,3 ; 29,2		22,2	19,5 ; 24,8	
Différence : Placebo - formotérol	14,1	10,0 ; 18,2	<0,001	12,6	8,92 ; 16,3	<0,001
Différence : Placebo - terbutaline	9,65	5,55 ; 13,7	<0,001	4,52	0,81 ; 8,24	0,02
Différence : Terbutaline -formotérol	4,47	0,43 ; 8,50	0,03	8,11	4,45 ; 11,8	<0,001
	8 heures			12 heures		
Terbutaline	22,2	19,6 ; 24,8		21,6	18,7 ; 24,5	
Formotérol	15,0	12,4 ; 17,6		17,3	14,3 ; 20,2	
Placebo	22,5	19,8 ; 25,1		21,7	18,7 ; 24,8	
Différence : Placebo – formotérol	7,44	3,71 ; 11,2	<0,001	4,46	0,25 ; 8,67	0,04
Différence : Placebo – terbutaline	0,23	-3,50 ; 3,97	0,90	0,13	-4,09 ; 4,34	0,95
Différence : Terbutaline -formotérol	7,20	3,53 ; 10,9	<0,001	4,34	0,19 ; 8,49	0,04

La diminution du VEMS après test d'effort a été statistiquement moindre lorsque les patients ont reçu une dose unique de formotérol par rapport à celle résultant de l'administration du placebo ou de la terbutaline. Cette différence s'est maintenue jusqu'à 12 heures après l'administration de la dose unique.

Commentaire : la pertinence clinique de ces résultats est difficile à apprécier.

➤ Etude comparant le formotérol à la terbutaline et au salmétérol

Méthodologie : étude contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle réalisée en « cross-over » sur 4 périodes.

Patients : 26 patients randomisés âgés de 25 à 48 ans, avec antécédents d'asthme persistant traité par corticoïde inhalé, caractérisé par un VEMS 60 % de la valeur théorique et une diminution 15% du VEMS après un test d'effort ou une variabilité du DEP 20 % et avec antécédents d'hyper-réactivité bronchique en réponse au test à la méthacholine.

Le traitement antiasthmatique des patients ne devait pas avoir été modifié pendant les 6 semaines précédant le début de l'étude. Le traitement était poursuivi sans modification pendant l'étude. Les antihistaminiques, les anticholinergiques, le cromoglycate et les corticostéroïdes oraux n'étaient pas autorisés pour traiter l'asthme.

Protocole :

Chaque période a comporté 3 visites au cours desquelles un test d'effort a été réalisé après l'administration en dose unique du produit testé. Lors de la 1^{ère} visite, le test a été réalisé 5 minutes après la prise du traitement ; lors de la 2^{ème} visite, le test

d'effort a été réalisé 30 min après ; lors de la 3^{ème} visite, 60 min après. Chaque visite était espacée d'au moins 48 heures.

Pour chaque test d'effort (6 min de course), le VEMS a été mesuré avant l'effort et 3, 10, 15, 30, 45, 60 et 90 min après la fin de l'exercice.

La réponse bronchique à l'exercice était exprimée par la diminution maximale du VEMS observée après l'exercice par rapport au VEMS mesuré avant l'exercice (voir ci-dessus).

Traitements comparés :

Produits testés administrés en dose unique avant test d'effort :

Terbutaline : 0,5 mg

Formotérol : 12 µg

Salmétérol : 50 µg

Placebo

Critère de jugement : chute du VEMS mesurée 5, 30 et 60 min après l'administration du traitement en dose unique.

Résultats :

La chute du VEMS après test d'effort a été statistiquement moindre et s'est maintenue jusqu'à 60 min après l'administration du traitement lorsque les patients ont reçu une dose unique de :

- **formotérol** (1,8% de diminution 5 min après la prise, 5,5% 30 min après, 5,7% 60 min après),
- **terbutaline** (5,0% de diminution 5 min après la prise, 6,4% 30 min après, 8,6% 60 min après) ou
- **salmétérol** (6,0% de diminution 5 min après la prise, 7,5% 30 min après, 6,8% 60 min après)

comparativement à celle observée après la prise du **placebo** (22% de diminution 5 min après la prise, 22,5% 30 min après, 24,9% 60 min après).

Dans cette étude, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les traitements actifs.

3.1.1.4. PREVENTION DE L'ASTHME INDUIT PAR L'EFFORT CHEZ L'ENFANT

Une étude a comparé l'efficacité du formotérol 6 et 12 µg en dose unique à celle de la terbutaline 0,5 mg.

Méthodologie : étude contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, réalisée en « cross-over » sur 4 périodes.

Patients : 27 patients randomisés, âgés de 6 à 17 ans, souffrant d'un asthme persistant caractérisé par un VEMS 80 % de la valeur théorique et une diminution du VEMS 20% après un test d'effort sans réaction tardive à l'exercice. Le traitement de l'asthme par corticoïde inhalé ne devait pas être modifié dans les 30 jours précédant l'étude et durant l'étude. Les corticoïdes oraux n'étaient pas autorisés.

Protocole :

Chaque période de traitement a comporté 3 visites au cours desquelles un test d'effort a été réalisé 15 min, 4, 8 et 12 heures après administration du produit testé. Chaque visite était espacée d'au moins 3 jours.

Pour chaque test d'effort (6 min de course), le VEMS a été mesuré avant l'effort et immédiatement à l'arrêt de l'exercice, 5, 10 et 20 min après la fin de l'exercice puis toutes les 10 min jusqu'à l'observation de la chute maximale du VEMS.

La réponse bronchique à l'exercice était exprimée par la diminution maximale du VEMS observée après l'exercice par rapport au VEMS mesuré avant l'exercice (voir plus haut).

Traitements comparés :

Dose unique des produits testés administrés avant test d'effort :

Formotérol : 6 ou 12 µg

Terbutaline : 0,5 mg

Placebo

Le test d'effort a été réalisé 15 min, 4, 8 et 12 heures après la prise du médicament.

Critère de jugement : mesure de la chute du VEMS 15 min, 4, 8 et 12 heures après administration du traitement en dose unique.

Résultats :

Sous formotérol 12 µg il a été observé une diminution moindre, statistiquement significative du VEMS après test d'effort par rapport à celle observée sous placebo (différence de 14,0% en terme de réduction du VEMS 15 min après la prise, 6,2% 4 heures après, 7,0% 8 heures après et 6,7% 12 heures après). Une différence en faveur du formotérol 6 µg par rapport au placebo n'a été observée qu'à 15 min.

Le formotérol 12 µg a été plus efficace, de façon significative, que la terbutaline à partir de la 4^{ème} heure (différence de 6,7% en termes de diminution du VEMS 4 heures après la prise, 4,8% 8 heures après la prise et 9,9% 12 heures après).

Commentaire : la pertinence clinique de ces résultats est difficile à apprécier.

3.1.2. BPCO

7 études ont été soumises à la Commission dans cette indication dont :

- 1 étude versus placebo d'une durée de 6 mois
- 1 étude versus placebo et l'association budésonide + formotérol d'une durée de 12 mois.
- 2 études, dont une versus placebo et une versus ipratropium, d'une durée de 3 mois
- 1 étude versus placebo d'une durée d'une semaine
- 2 études versus placebo en dose unique.

Seules sont présentées ci-après l'étude versus placebo d'une durée de 6 mois, celle versus l'association budésonide + formotérol (12 mois) et celle versus ipratropium (3 mois).

➤ Etude versus placebo

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

Durée de l'étude : 6 mois.

Patients : 657 patients randomisés avec de BPCO caractérisée par des symptômes existant depuis plus de 2 ans, un VEMS compris entre 40% et 70% de la valeur théorique, un rapport VEMS/CV<70%, des antécédents tabagiques, de dyspnée et une oppression thoracique avec une score 2 pendant 10 jours au moins.

Traitements :

Formotérol 12 µg 2x/j + terbutaline 0,5 mg à la demande (n= 215)

Placebo + terbutaline 0,5 mg à la demande (n=217)

Formotérol 12 µg 2x/j + formotérol 6 µg à la demande (la demande d'inscription ne concerne pas l'utilisation d'OXIS TURBUHALER selon ces modalités, par conséquent les résultats de ce bras ne seront pas présentés).

Critère de jugement : variation en pourcentage du VEMS par rapport à l'état de base, somme des score de dyspnée et d'oppression thoracique (score de 0 à 8).

Résultats :

	Formotérol 12 µg 2x/j+ terbutaline	Placebo + terbutaline	p
Variation du VEMS par rapport à l'état de base (%)	105,0	98,6	<0,01
somme des score de dyspnée et d'oppression thoracique (0 à 8)	-0,54	-0,27	NS

Le formotérol en administration régulière, associé à la terbutaline à la demande, a amélioré de façon statistiquement significative le VEMS par rapport à la terbutaline seule. Cependant, la différence observée (gain de 100 ml soit 6,5%) est cliniquement peu pertinente.

Aucune différence significative n'a été observée en termes de dyspnée et d'oppression thoracique.

- Etude comparant l'association fixe budésonide+formotérol au budésonide et au formotérol en monothérapie chez des patients atteints de BPCO sévère avec VEMS<50% de la valeur théorique et des antécédents d'exacerbation nécessitant une corticothérapie orale et/ou une antibiothérapie et/ou une hospitalisation.

Type d'étude	placebo et composants de l'association, randomisée, double aveugle, multicentrique,
Durée de l'étude	12 mois
Patients randomisés : Total Budésonide/formotérol Budésonide Formotérol placebo	812 208 198 201 205
Critères d'inclusion	- BPCO avec symptômes depuis plus de 2 ans - Age > 40 ans - Antécédent de tabagisme : 10 paquets-année (1 paquet-année = 20 cigarettes /j pendant 1 an - VEMS¹ 50 % valeur prédite, avant bronchodilatateur - VEMS/CV² 70 %, avant bronchodilatateur - Utilisation de bêta-2 mimétique d'action rapide à la demande - Antécédent d'au moins 1 exacerbation de BPCO nécessitant la prescription d'un corticoïd par voie orale et/ou d'une antibiothérapie durant l'année précédente
	Patient symptomatique durant la période de pré-inclusion
Critères d'exclusion	- Patients avec antécédents d'asthme et/ou rhinite allergique avant 40 ans - Autre pathologie pulmonaire selon l'avis de l'investigateur
Traitements	Budésonide+formotérol : 2 doses de 200/6 µg, 2 fois/j Budésonide : 2 doses de 200 µg, 2 fois/j Formotérol : 2 doses de 6 µg, 2 fois/j Placebo Les bronchodilatateurs de courte durée d'action étaient autorisés
Critères principaux	Fréquence des exacerbations³ sévères (aggravation des symptômes nécessitant le recours, selon l'avis de l'investigateur, aux corticoïdes oraux et/ou le recours à une antibiothérapie et/ou une hospitalisation) VEMS mesuré après la prise du traitement et à une distance d'au moins 6 heures de la prise d'un bronchodilatateur de courte durée d'action
Critères secondaires	- Débit expiratoire de pointe (DEP) matin et soir mesuré avant traitement - Capacité vitale - Consommation de bêta-2 agonistes de courte durée d'action - Score de symptômes (score 0 à 16) - Réveils nocturnes (score 0 à 4) - Qualité de vie : - questionnaire respiratoire de St-George Hospital : une variation de 4 points est considérée comme cliniquement significative - SF-36 résumé

¹ . VEMS : volume expiratoire maximum en 1 seconde

² . CV : capacité vitale

³ . La définition d'une exacerbation n'est pas précisée

Résultats :

Exacerbations nécessitant le recours aux corticoïdes oraux et/ou à une antibiothérapie et/ou une hospitalisation

	Budésonide /formotérol	Budésonide	Formotérol	Placebo
N (patients analysés)	204	192	199	201
Fréquence exacerbation/patient/année (critère principal)	1,42	1,59 (NS)*	1,84 *	1,87
1 exacerbation	125 (61,3 %)	114 (59,4 %)	111 (55,8 %)	119 (59,2 %)
Distribution des exacerbations :				
0	79 (38,7 %)	78 (40,6 %)	88 (44,2 %)	82 (40,8 %)
1	58 (28,4 %)	57 (29,7 %)	43 (21,6 %)	57 (28,4 %)
2	38 (18,6 %)	30 (15,6 %)	31 (15,6 %)	29 (14,4 %)
3	20 (9,8 %)	9 (4,7 %)	11 (5,5 %)	10 (5,0 %)
4	4 (2,0 %)	6 (3,1 %)	8 (4,0 %)	11 (5,5 %)
5	3 (1,5 %)	9 (4,7 %)	8 (4,0 %)	5 (2,5 %)
6	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)	3 (1,5 %)	4 (2,0 %)
7	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (1,5 %)	0 (0,0 %)
8	2 (1,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)
10	0 (0,0 %)	2 (1,0 %)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)
11	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)
15	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)
Total exacerbations	241	239	293	267

*: non significatif vs placebo

NS : non significatif vs l'association

Le formotérol en monothérapie n'a pas permis de réduire, par rapport au placebo, le nombre d'exacerbations nécessitant le recours aux corticoïdes oraux et/ou à une antibiothérapie et/ou une hospitalisation.

Une différence statistiquement significative a été observée en faveur de l'association budésonide+formotérol par rapport au formotérol seul. Cependant, la validité de ce résultat est discutable car :

1. la définition du critère «exacerbation sévère» ne permet pas de caractériser la sévérité de l'exacerbation et peut correspondre au traitement d'une infection des voies respiratoires en dehors d'une exacerbation ;
2. le nombre d'exacerbations dans l'année qui précède l'inclusion n'est pas connu, ce qui ne permet pas d'apprécier l'homogénéité des groupes à l'inclusion et le degré de sévérité de la maladie sur ce critère ;
3. environ 40 % des patients de l'étude, et ce quelque soit le groupe, n'ont pas eu d'exacerbation au cours de l'étude ; par conséquent, une grande proportion des patients était à un stade de la maladie qui aurait sans doute pu être contrôlé par un traitement bronchodilatateur continu ;
4. le groupe formotérol a compté 3 patients ayant 10, 11 et 15 exacerbations/an (soit 36 exacerbations) qui peuvent expliquer à eux seuls les 2/3 de la différence versus l'association budésonide+formotérol (52 exacerbations) ; on ne peut pas éliminer le fait que des patients asthmatiques aient pu être inclus dans cette étude.

5. le nombre d'hospitalisations, critère pertinent pour caractériser la survenue et la sévérité d'une exacerbation, a été comparable dans les différents groupes (voir tableau ci-après) ;
6. il n'a pas été mis en évidence de différence sur le nombre de jours sous traitement corticoïde oral (voir tableau ci-après).

	Budésonide/formotérol	Budésonide	Formotérol	Placebo
N (patients analysés)	204	192	199	201
Nbre d'hospitalisations pour BPCO	24	12	19	21
Nbre de patients avec au moins 1 hospitalisation	22	11	18	20
Nbre de cures de corticoïdes/patients/an	0,74	0,76 (NS)	1,04*	1,07
Nbre de jours sous corticoïde oral/patient/an	8,24	8,04 (NS)	11,22 (NS)*	12,17

*: non significatif vs placebo

NS : non significatif vs l'association

Le nombre d'hospitalisations a été comparable dans les groupes formotérol, budésonide+formotérol et placebo. Le nombre de jours sous corticoïdes oraux n'a pas été diminué chez les patients sous formotérol par rapport au groupe placebo.

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les différents groupes en ce qui concerne le délai de survenue de la première exacerbation sévère.

Exploration fonctionnelle respiratoire

VEMS

	Association	Budésonide	Formotérol	Placebo
Patients analysés	201	182	191	185
VEMS : moyenne ajustée (ratio par rapport à l'état initial) (%)	111,52	102,14	110,15	97,03
Traitement vs placebo (ratio %)	114,94	105,27	113,52*	-

* : non significatif vs l'association

Le VEMS a été amélioré de façon statistiquement significative chez les patients sous formotérol seul, par rapport à ceux sous placebo. Toutefois, cette amélioration (environ 14 %) est à la limite d'une différence cliniquement pertinente. Un résultat similaire a été observé chez les patients traités par l'association formotérol+budésonide.

Capacité vitale

	Association	Budésonide	Formotérol	Placebo
Patients analysés	198	177	188	185
CV : moyenne ajustée (ratio par rapport à l'état initial) (%)	106,79	101,95	109,14	98,39
Traitement vs placebo (ratio %)	108,53	103,62	110,92*	-

* : non significatif vs l'association

Une faible amélioration (12 %) de la capacité vitale a également été observée en faveur du formotérol par rapport au placebo. Aucune amélioration n'a été observée dans le groupe traité par l'association par rapport au formotérol seul.

DEP matin et soir

Variations moyennes ajustées	Association	Budésonide	Formotérol	Placebo
Patients analysés	205	194	197	203
DEP matin (L/min)	26,4	10,6	14,7	2,4
Traitement vs placebo (différence, L/min)	24	8,2	12,3	-
Association vs autre traitement (différence, L/min)	-	15,8	11,6	24
DEP soir (L/min)	23,1	8,6	11,8	3,0
Traitement vs placebo (différence, L/min)	20,1	5,6 (NS)	8,8	-
Association vs autre traitement (différence, L/min)	-	14,6	11,3	20,1

Une différence statistiquement significative a été observée en faveur du formotérol par rapport au placebo sur les valeurs du DEP mesuré le matin (+12,3 L/min) et le soir (+8,8 L/min).

Dans cette étude, l'addition de budésonide au formotérol a amélioré, de façon statistiquement significative, le DEP du matin de 11,7 L/min et le DEP du soir de 11,3 L/min par rapport au formotérol seul.

Cependant, ces différences sont peu cliniquement pertinentes.

Autres critères

Variations moyennes ajustées	Association	Budésonide	Formotérol	Placebo
Score SGRQ total	-5,37	-3,34 (NS)*	-4,89 (NS)*	-2,33
Score SF-36 :				
- composante physique	2,28	0,06 (NS)	1,38 (NS)*	0,96 *
- composante mentale	0,95	1,59 *	0,38 *	-1,12
Nombre de recours à un bronchodilatateur de courte durée d'action/jour :	-1,5	-0,8	-1,4 *	-0,2
Réveils nocturnes (score 0 à 4)	-0,36	-0,16	-0,20	-0,02
Symptômes (score 0 à 16)	-2,22	-1,52 *	-1,95 *	-1,45

NS : non significatif vs placebo

*: non significatif vs l'association

Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée entre les groupes formotérol et placebo sur l'ensemble de ces critères, à l'exception du nombre de recours à un bronchodilatateur de courte durée d'action.

➤ Etude versus placebo et ipratropium

Méthodologie : étude randomisée en double-aveugle, multicentrique.

Durée de l'étude : 3 mois.

Patients : 187 patients randomisés, souffrant de BPCO avec des antécédents de capacité réduite à l'exercice avec les caractéristiques suivantes :

- VEMS < 60% de la valeur théorique après la prise d'un bronchodilatateur
- VEMS/CVF < 70%
- réversibilité < 12% après ipratropium
- antécédents de tabagisme 10 ans
- PaO₂ au repos > 7,3 kPa

Traitements comparés, posologie et effectifs :

- Formotérol 24 µg 2x/j (n=64)
- Ipratropium 80 µg 3x/j (n=62)
- Placebo (n=61)

Critères de jugement :

- critère principal : variation de la distance de marche par rapport à l'état initial (test de la « navette »)
- critères secondaires : variation en pourcentage du VEMS par rapport à l'état de base, score de dyspnée (échelle de 0 à 4).

Résultats :

	Formotérol 24µg 2x/j n = 64	Ipratropium 80 µg 3x/j n = 62	Placebo n = 61
Distance de marche (m)	19,2	17,5	5,1
Variation du VEMS (%) par rapport à l'état de base	117*	111*	103
Variation du score de dyspnée par rapport à l'état de base (0 à 4)	-0,21*	-0,29*	0

* : différence statistiquement significative versus placebo

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes sur l'amélioration de la distance de marche.

Concernant les autres critères, VEMS et score de dyspnée, le formotérol et l'ipratropium ont été supérieurs au placebo mais aucune différence significative n'a été mise en évidence entre ces 2 traitements actifs.

3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (1 à 10 % des cas) tels que tremblements et palpitations sont le plus souvent modérés et disparaissent généralement lors de la poursuite du traitement.

3.3. Conclusion

ASTHME

Traitement continu :

Chez l'adulte :

Chez des patients asthmatiques déjà traités par corticoïde inhalé, le formotérol testé à 3 posologies, 6 µg, 12 µg et 24 µg 2 fois/j, a amélioré l'état des patients de façon statistiquement significative par rapport au placebo sur le DEP du matin, les symptômes de l'asthme et la consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action. Une relation effet-dose n'a pas été clairement observée.

L'addition de formotérol 12 µg 2 fois/j à un traitement corticoïde inhalé à faible (200 µg/j) ou forte dose (800 µg/j) ne réduit pas la survenue des exacerbations sévères (exacerbation nécessitant une corticothérapie orale de 10 jours ou diminution de plus de 30% du DEP du matin par rapport à l'état de base) et n'a pas d'influence sur le nombre de jours avec mauvais contrôle de l'asthme.

Dans une autre étude, aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée sur la réduction du nombre d'exacerbations sévères entre le groupe traité par l'association formotérol 6 µg 2 fois/j + budésonide 200 µg/j ou 400 µg/j et le groupe traité par budésonide seul. L'amélioration du DEP sous l'association formotérol+budésonide 200 µg/j a été cliniquement pertinente par rapport à celle observée sous budésonide 400 µg/j. Aucune différence significative entre ces mêmes groupes n'a été observée sur les autres critères de jugement (nombre de jours avec symptômes, consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action, réveils nocturnes).

Dans 2 études, chez des adultes déjà traités par corticoïde inhalé, le formotérol (12 µg 2 fois/j et 24 µg 2 fois/j) administré à l'aide du dispositif Turbuhaler a été comparé au formotérol administré par le dispositif Aerolizer (FORADIL). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 traitements.

Traitement continu chez l'enfant :

Chez des enfants asthmatiques traités par corticoïde inhalé, le formotérol, aux posologies de 6 µg et 12 µg 2 fois/j, a été comparé au placebo dans 2 études (enfants âgés de 6 à 11 ans et enfants âgés de 6 à 17 ans). Dans les 2 études, le formotérol aux 2 posologies étudiées a été supérieur au placebo sur le DEP du matin. Dans l'étude chez les enfants de 6 à 17 ans, cette différence n'a plus été observée après 2 mois de traitement. Aucune différence n'a été observée entre les 2 posologies de formotérol. Les résultats concernant les autres critères (DEP du soir, VEMS, symptômes de l'asthme, consommation de bêta-2 agoniste de courte durée d'action) n'ont pas été homogènes d'une étude à l'autre.

Chez des enfants âgés de 4 à 17 ans, insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée, l'addition de formotérol 2 fois 12 µg/j au budésonide 2x200 µg/j a amélioré le DEP du matin, le DEP du soir et le VEMS. Cependant, les différences observées de 12 L/min environ sur le DEP du matin et du soir et de 5 % sur le VEMS ne sont pas cliniquement pertinentes. Par ailleurs, Il n'y a pas de supériorité de l'association par rapport au budésonide seul sur les autres critères : consommation de β 2-mimétiques de courte durée d'action, symptômes de l'asthme et réveils nocturnes.

Le formotérol a été comparé au salmétérol, dans une étude ouverte. Les 2 traitements ont amélioré l'état des patients déjà traités par corticoïde inhalé en termes de consommation de bêta-agonistes de courte durée d'action, de DEP, de sévérité des symptômes et de réveils nocturnes. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 produits.

Prévention de l'asthme induit par l'effort :

Chez l'adulte :

L'efficacité du formotérol (12 µg) sur l'asthme induit par l'effort a été évaluée dans 2 études réalisées en «cross-over» chez des patients atteints d'asthme persistant traité par corticoïde inhalé. Le critère de jugement était la diminution maximale du VEMS après le test d'effort par rapport au VEMS mesuré avant l'exercice. Le test d'effort a été répété à différents temps après l'administration du produit testé.

La 1^{ère} étude a comparé le formotérol à la terbutaline 0,5 mg et au placebo. Sous formotérol une diminution moindre du VEMS a été observée après le test d'effort, et ce jusqu'à 12 heures après l'administration du traitement en dose unique par rapport :

- au placebo (différence de 14,1%, 12,6%, 7,4% et 4,5%, sur la chute du VEMS, 15 min, 4h, 8h et 12 h après la prise) et
- à la terbutaline (différence de 4,5%, 8,1%, 7,2% et 4,3%, sur la chute du VEMS, 15 min, 4h, 8h et 12h après la prise).

Les différences observées sont statistiquement significatives mais leur pertinence clinique est discutable.

La 2^{ème} étude a comparé le formotérol à la terbutaline 0,5 mg, au salmétérol 50 µg et au placebo. Tous les traitements actifs ont permis une diminution moindre, statistiquement significative, du VEMS qu'avec le placebo, jusqu'à 1 heure après l'administration de la dose unique.

Dans cette étude, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les traitements actifs.

Chez l'enfant :

L'efficacité du formotérol (6 et 12 µg en dose unique) sur l'asthme induit par l'effort a été évaluée, selon un protocole similaire, dans 1 étude en « cross-over » chez des enfants souffrant d'asthme persistant traité par corticoïde inhalé. Une dose unique de 12 µg de formotérol a permis une diminution moindre, statistiquement significative, du VEMS après test d'effort que sous placebo (différence de 14,0% en termes de chute du VEMS, 15 min après la prise, 6,2% 4h après, 7,0% 8h après et 6,7% 12h après). Une différence en faveur du formotérol 6 µg par rapport au placebo n'a été observée qu'à 15 min.

Versus terbutaline 0,5 mg, le formotérol 12 µg a été plus efficace de façon significative à partir de la 4^{ème} heure (différence de chute du VEMS de 7,0% 4h après la prise, 4,8% 8h après et 9,9% 8h après).

La pertinence clinique de ces résultats est discutable.

BPCO

Dans une étude d'une durée de 6 mois, le formotérol 12 µg 2x/j associé à la terbutaline à la demande a été comparé au placebo + terbutaline à la demande, chez des patients atteints de BPCO modérément sévère (40% VEMS 70% de la valeur théorique, VEMS/CV<70% et présence de symptômes de dyspnée et oppression thoracique). Une différence statistiquement significative, mais de pertinence clinique discutable, a été observée en faveur de l'association formotérol+terbutaline uniquement sur la variation du VEMS par rapport à l'état initial.

Par ailleurs, l'efficacité du formotérol a été étudiée dans une population de patients atteints de BPCO sévère caractérisée notamment par un VEMS < 50 % de la valeur théorique et des antécédents d'exacerbations nécessitant la prescription d'un corticoïde par voie orale et/ou d'une antibiothérapie durant l'année précédente. Le traitement continu par formotérol en monothérapie n'a pas permis de réduire le nombre d'exacerbations nécessitant le recours aux corticoïdes oraux et/ou à une antibiothérapie et/ou une hospitalisation, par rapport au placebo, après 12 mois de traitement.

Une faible amélioration en faveur du formotérol par rapport au placebo a été observée sur les paramètres ventilatoires (VEMS, capacité vitale, DEP du matin et du soir).

Le formotérol n'a eu aucune répercussion sur la qualité de vie, les scores de symptômes et les réveils nocturnes. Seule une diminution du nombre de recours à un bronchodilatateur à action brève a été mise en évidence par rapport au groupe placebo.

Lorsque le formotérol a été comparé à l'association formotérol + budésonide, une très faible quantité d'effet en faveur de l'association a été observée sur la réduction de la fréquence des exacerbations nécessitant une corticothérapie orale et/ou une antibiothérapie et/ou une hospitalisation (dans les conditions de prescription définies par l'AMM : 1 exacerbation évitée tous les 2,5 ans sans diminution du nombre d'hospitalisations et du nombre de jours sous corticoïdes oraux). Toutefois, ce résultat doit être pris avec précaution en raison des limites méthodologiques de l'étude.

Sur les paramètres ventilatoires - VEMS, DEP du matin et du soir et capacité vitale - de même que sur la symptomatologie et la qualité de vie, aucune amélioration n'a été mise en évidence par l'adjonction du budésonide au formotérol.

Dans une dernière étude, le formotérol à la posologie de 24 µg 2 fois/j a été comparé à l'ipratropium à la posologie de 80 µg 3 fois/j et au placebo chez 187 patients atteints de BPCO modérément sévère à sévère avec antécédent de capacité réduite à l'exercice (VEMS<60% de la valeur théorique, rapport VEMS/CVF<70% ,

réversibilité<12% après ipratropium, PaO₂ au repos > 7,3kPa). Aucune différence n'a été observée entre les traitements et le placebo en termes d'amélioration de la distance de marche, critère principal de l'étude. Sur l'amélioration du VEMS et du score de dyspnée, le formotérol et l'ipratropium ont été supérieurs au placebo mais n'ont pas été différents.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

ASTHME

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

Cette spécialité entre dans le cadre du traitement symptomatique de l'obstruction bronchique chez les patients asthmatiques.

Le formotérol a amélioré l'état des patients par rapport au placebo, sur le DEP du matin (différences de l'ordre de 15 à 20 L/min), les symptômes de l'asthme et la consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action. Les effets indésirables, principalement tremblements et palpitations, sont modérés et disparaissent généralement après la poursuite du traitement.

Le rapport efficacité / effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention réservé aux patients atteints d'asthme persistant modéré à sévère, insuffisamment contrôlé par une corticothérapie inhalée à la dose optimale et chez qui la prise d'un bêta-2 stimulant inhalé d'action brève à la demande reste pluriquotidienne ou en cas de symptômes nocturnes.

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu par OXIS TURBUHALER 12 µg PAR DOSE est important.

BPCO

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. Elle n'a pas d'impact sur le déclin à long terme de la fonction pulmonaire.

Une faible amélioration en faveur du formotérol par rapport au placebo a été observée en ce qui concerne les paramètres ventilatoires (VEMS, capacité vitale, DEP du matin et du soir). Les effets indésirables, principalement tremblements et palpitations, sont modérés et disparaissent généralement après la poursuite du traitement.

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.

Le traitement par ces spécialités ne doit être poursuivi que si le patient en ressent un bénéfice.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par OXIS TURBUHALER 12 µg PAR DOSE est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans l'asthme en traitement symptomatique de l'obstruction bronchique et en traitement préventif de l'asthme induit par l'effort, lorsqu'un traitement adapté par corticoïde s'avère insuffisant :

OXIS TURBUHALER n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à FORADIL.

Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique dans la BPCO :

OXIS TURBUHALER 12 µg par dose partage avec le salmétérol (spécialités SEREVENT et SISEROL 25 µg par dose et spécialités SEREVENT et SISEROL DISKUS 50 µg par dose) l'amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique habituelle de prise en charge des patients atteints de BPCO, en l'absence d'un traitement symptomatique continu, et une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV), par rapport à l'ipratropium (ATROVENT), en termes de modalités d'emploi (diminution du nombre de prise par jour) permettant une meilleure prise en charge avec conséquences cliniques possibles.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

ASTHME

➤ Stratégie thérapeutique

- Le traitement de l'**asthme intermittent** ne requiert la prise de β-2 stimulants 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 (β-2 stimulants d'action brève inhalés à la demande) :
(i) **asthme léger** : traitement anti-inflammatoire quotidien par corticothérapie inhalée à faible dose.

(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 est pluriquotidienne ou lorsqu'il existe des symptômes nocturnes, il est recommandé d'associer un bronchodilatateur d'action prolongée (β -2 stimulant inhalé d'action prolongée ou β -2 stimulant oral à libération prolongée) et éventuellement 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 bronchodilatateur peut diminuer, en termes 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 bronchodilatateurs d'action prolongée (β -2 stimulants inhalés d'action prolongée, théophyllines à libération prolongée ou β -2 stimulant oral à libération prolongée, voire d'un anticholinergique), et d'une corticothérapie orale. Il faut, à ce stade, différencier les cures courtes (6 à 8 jours) de corticoïdes oraux de la corticothérapie orale continue qui ne doit jamais être poursuivie sans procéder 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 le recours à une corticothérapie orale continue minimale.

➤ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique.

OXIS TURBUHALER 12 μ g par dose a pour principe actif le formotérol, un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action. Cette spécialité doit être utilisée en deuxième intention chez des patients atteints d'asthme persistant modéré à sévère, insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée à la dose optimale et chez qui la prise d'un bêta-2 stimulant inhalé d'action brève à la demande est pluriquotidienne ou en cas de symptômes nocturnes.

Cette spécialité ne constitue pas une alternative aux β 2-sympathomimétiques de courte durée d'action utilisés en cas de crise. Les patients doivent continuer à prendre leur traitement anti-inflammatoire après l'introduction d'OXIS TURBUHALER, même lorsque les symptômes s'atténuent. La persistance des symptômes ou la nécessité d'une augmentation du traitement β 2-sympathomimétique traduisent une aggravation de l'état clinique sous-jacent, ce qui doit conduire à une réévaluation du traitement anti-asthmatique.

Le traitement ne doit pas être débuté pendant une exacerbation. En cas de crise aiguë, il convient d'utiliser un β 2-sympathomimétique de courte durée d'action.

Le recours fréquent au traitement médicamenteux pour prévenir les symptômes d'asthme induits par l'effort peut être le signe d'un contrôle insuffisant de l'asthme et doit conduire à une réévaluation du traitement et à un contrôle de l'observance. Si le patient doit recourir au traitement préventif plusieurs fois par semaine toutes les semaines, malgré un traitement d'entretien adapté (par exemple corticoïdes et bêta2

sympathomimétiques de longue durée d'action), il conviendra de faire réévaluer l'ensemble de la prise en charge de l'asthme par un spécialiste.

BPCO

- Stratégie thérapeutique selon les recommandations de la Société de pneumologie de langue française (2003) et le consensus international GOLD, « Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease » (2003)

La BPCO se définit comme une maladie chronique et lentement progressive caractérisée par une diminution non complètement réversible des débits aériens. On distingue 3 stades de sévérité en fonction du VEMS et du rapport VEMS/CV.

Aucune thérapeutique médicamenteuse ne permet de modifier le déclin à long terme de la fonction pulmonaire qui est la caractéristique spécifique de cette maladie. L'arrêt du tabagisme, seule mesure susceptible d'interrompre la progression de l'obstruction bronchique et de retarder l'insuffisance respiratoire, est un objectif prioritaire quel que soit le stade de la maladie (grade A).

La recherche et la prévention d'une éventuelle exposition respiratoire aux polluants professionnels s'impose chez tous les sujets atteints d'une BPCO (grade A).

La réhabilitation et la kinésithérapie ont une place importante dans la prise en charge des malades atteints de BPCO.

Les médicaments utilisés dans la BPCO visent à diminuer les symptômes et à réduire les complications.

Les bronchodilatateurs (bêta-2 mimétiques et anticholinergiques) constituent le principal traitement symptomatique de la BPCO (grade A). Les théophyllines peuvent être utilisées en cas de difficulté d'utilisation des bronchodilatateurs inhalés ou d'amélioration insuffisante de la dyspnée mais l'index thérapeutique de ces molécules est étroit.

Les bêta-2 mimétiques de longue durée d'action et les anticholinergiques ont une efficacité bronchodilatatrice supérieure à celle des bronchodilatateurs de courte durée d'action mais avec un bénéfice inconstant sur la dyspnée et la tolérance à l'effort. Chez les patients utilisant les bronchodilatateurs de façon pluriquotidienne, il est recommandé de les prescrire (grade C).

L'évaluation du rapport bénéfice/risque des corticoïdes inhalés dans la BPCO est imparfaite. 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. Les corticoïdes par voie générale ne sont pas recommandés.

L'oxygénothérapie est réservée aux patients présentant une hypoxémie (PaO_2 55 mmHg) diurne à distance d'un épisode aigu et malgré un traitement optimal.

Le traitement d'une exacerbation dépend de sa gravité et de la présence concomitante d'une infection des voies respiratoires. Si possible, la prise en charge doit être ambulatoire. En cas de décompensation (exacerbation susceptible d'engager le pronostic vital) ou d'inefficacité de la prise en charge ambulatoire d'une exacerbation simple, une prise en charge hospitalière s'impose.

Le traitement repose sur la prise par voie inhalée de bronchodilatateurs de courte durée d'action (bêta-2 agonistes et/ou anticholinergiques) (grade A). Si les symptômes ne s'améliorent pas rapidement, une corticothérapie orale de courte durée peut être envisagée. En cas d'origine infectieuse suspectée et selon des critères définis (cf recommandations Afssaps, 2001), une antibiothérapie peut être instaurée.

➤ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique.

OXIS TURBUHALER 12 µg par dose a pour principe actif le formotérol, un bronchodilatateur bêta-2 mimétique de longue durée d'action. C'est un traitement symptomatique continu de la BPCO. Il peut être prescrit en première intention lorsque la gêne respiratoire est devenue permanente.

Le traitement doit être poursuivi uniquement si le patient en ressent un bénéfice.

4.4. Population cible

ASTHME

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 représente environ 3,4 millions de patients si l'on extrapole à la population française (INED 2003). Toujours selon cette enquête, 50 % de ces patients présenteraient un asthme persistant modéré à sévère.

Par conséquent, la population cible de d'OXIS TURBUHALER dans cette indication peut être estimée à environ 1,7 million de patients.

BPCO

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.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription et de délivrance.

Taux de remboursement :

Asthme et prévention de l'asthme d'effort : 65 %

BPCO : 35 %