



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

6 juillet 2005

OXIS TURBUHALER 12 microgrammes/dose, poudre pour inhalation
Boîte de 60 doses (CIP : 363 518-2)

Laboratoire ASTRAZENECA

formotérol (fumarate de) dihydrate

Liste I

Date de l'AMM : 04/02/2004

Date des rectificatifs d'AMM : 17 septembre 2004 (modification des rubriques « indications » et « Posologie et mode d'administration » permettant une utilisation en traitement des symptômes broncho-obstructifs aigus en plus du traitement symptomatique continu)

Motif de la demande : Modification des conditions d'inscription (modification des rubriques « indications » et « Posologie et mode d'administration » permettant une utilisation en traitement des symptômes broncho-obstructifs aigus en plus du traitement symptomatique continu)

Direction Evaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

formotérol (fumarate de) dihydrate

1.2. Indications RCP

Libellé initial :

Oxis Turbuhaler est indiqué dans l'asthme en traitement symptomatique continu 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 bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en traitement symptomatique de l'obstruction bronchique.

Nouveau libellé :

Oxis Turbuhaler est indiqué dans l'asthme en traitement additif d'une corticothérapie inhalée continue de fond pour le traitement symptomatique de l'obstruction bronchique et le traitement préventif de l'asthme induit par l'effort, lorsqu'un traitement adapté par corticoïdes s'avère insuffisant.

Oxis Turbuhaler est indiqué dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en traitement symptomatique de l'obstruction bronchique.

1.3. Posologie

L'utilisation par le patient de doses supérieures à la posologie usuelle sur plus de 2 jours par semaine est le signe d'un contrôle insuffisant de la maladie et doit conduire à une réévaluation du traitement.

ASTHME

Dans l'asthme, Oxis Turbuhaler peut être utilisé régulièrement à raison de une ou deux prises quotidiennes, et **aux moments où surviennent des symptômes broncho-obstructifs aigus pour les soulager.**

Adultes (au dessus de 18 ans) :

Traitement des symptômes broncho-obstructifs aigus : prendre 1 inhalation.

Traitement symptomatique continu : 1 inhalation une ou deux fois par jour.

Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à 2 inhalations une ou deux fois par jour.

Prévention de l'asthme induit par l'effort : 1 inhalation avant l'effort.

En traitement continu, la dose journalière à ne pas dépasser est de 4 inhalations, toutefois, de façon occasionnelle, elle pourra être portée à 6 inhalations par jour réparties sur une période de 24 heures. A chaque prise, ne pas dépasser 3 inhalations.

Enfants et adolescents, (6 ans et plus) :

Traitement des symptômes broncho-obstructifs aigus : prendre 1 inhalation.

Traitement symptomatique continu : 1 inhalation une ou deux fois par jour.

Prévention de l'asthme induit par l'effort : 1 inhalation avant l'effort.

En traitement continu, la dose journalière à ne pas dépasser est de 2 inhalations, **toutefois, de façon occasionnelle, elle pourra être portée à 4 inhalations par jour réparties sur une période de 24 heures**. Ne pas dépasser 1 inhalation par prise.

BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE :

Traitement symptomatique continu : 1 inhalation une ou deux fois par jour.

La dose journalière à ne pas dépasser en traitement continu est de 2 inhalations.

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

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).

NB ! Une présentation plus faiblement dosée de cette spécialité (6 µg/dose) est disponible.

Mode d'emploi du dispositif Turbuhaler

Le fonctionnement d'Oxis Turbuhaler est lié à l'inspiration : la poudre contenue dans l'inhalateur est délivrée dans les voies aériennes lorsque le patient inspire au travers de l'embout buccal.

Remarque : il est important d'expliquer au patient la nécessité :

- d'inspirer à fond au travers de l'embout buccal pour assurer la diffusion optimale de la poudre dans les voies aériennes,
- de ne pas mâcher ni mordre l'embout et de ne pas utiliser l'inhalateur s'il a été endommagé ou si l'embout buccal a été détaché.

Il convient d'informer le patient sur le fait que la quantité de produit délivrée au cours de l'inhalation étant très faible, l'administration ou le goût ne sont le plus souvent pas perçus.

Des instructions détaillées concernant le mode d'emploi sont fournies avec chaque inhalateur.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

R	: SYSTEME RESPIRATOIRE
R03	: MÉDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES
AÉRIENNES	
R03A	: ADRENERGIQUES POUR INHALATION
R03AC	: AGONISTES SELECTIFS BETA 2 ADRENERGIQUES
R03AC13	: Formotérol

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Les comparateurs de la même classe pharmaco-thérapeutique sont les bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de longue durée d'action, sous forme inhalée. Le formotérol est le seul de sa classe à pouvoir être utilisé en traitement des symptômes aigus.

2.2.2. Evaluation concurrentielle

Néant.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni deux études ayant comparé l'efficacité du formotérol 6 µg à celle de la terbutaline 500 µg en traitement de secours pendant 3 mois chez des patients asthmatiques. Dans la première étude, les patients étaient sous traitement corticoïde inhalé sans traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action. Dans la deuxième étude, le traitement corticoïde inhalé était associé à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

Aucune donnée n'a été fournie concernant la BPCO, en cas de symptômes aigus.

	Etude 1 (SD 037-CR-0123)	Etude 2 (SD 037-CR-0175)
Objectifs	Chez des patients avec traitement corticoïde inhalé sans traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action :	
	Chez des patients avec traitement corticoïde inhalé associé à un traitement continu par formotérol 12 µg, 2 fois par jour :	
	• évaluer la sécurité de la prise de formotérol 6 µg à la demande, • évaluer son efficacité par rapport à la prise de terbutaline 500 µg en traitement de secours • comparer le nombre d'occasions de prises de formotérol et de terbutaline.	
Méthodologie	Etude randomisée, en double-aveugle, multicentrique, d'une durée de 3 mois	
Patients	• ≥18 ans • Asthme persistant modéré à sévère depuis au moins 6 mois • Réversibilité de 12% du VEMS¹ 15 min après 3 inhalations de terbutaline 500 µg • VEMS ≥ 50% de la valeur théorique	
	• Traités par une dose stable et adaptée de corticoïde inhalé durant les 4 semaines précédant la période de pré-inclusion • De 3 à 8 occasions d'inhaler de la terbutaline 500 µg par jour	• Traités par une dose stable et adaptée de corticoïde inhalé durant les 4 semaines précédant la période de pré-inclusion • De 2 à 5 occasions d'inhaler de la terbutaline 500 µg par jour
Traitements	2 groupes : • formotérol 6 µg/dose à la demande, sans dépasser 54 µg/jour soit 8 inhalations au maximum • terbutaline 500 µg/dose Un dosage de formotérol à 6 µg/dose a été préféré au dosage à 12 µg/dose d'Oxis Turbuhaler pour permettre au patient une plus grande liberté dans le nombre d'inhalations. D'autres traitements étaient permis sous réserve de ne pas modifier leur posologie pendant la durée de l'étude : corticoïdes inhalés, cromoglycate de sodium, nédocromil, antihistaminiques, immunosuppresseurs, xanthines, diurétiques.	
		+ formotérol 12 µg/dose 2 fois/jour dans chaque groupe

¹ VEMS : volume expiratoire maximum en 1 seconde

Nombre de patients randomisés	362 patients dont 182 dans le groupe formotérol et 180 dans le groupe terbutaline. L'objectif était de recruter au moins 150 patients par groupe pour détecter une différence de 0,6 occasion d'utiliser le traitement de secours avec une puissance de 80%.	357 patients dont 176 dans le groupe formotérol et 181 dans le groupe terbutaline. Pas de calcul de l'effectif nécessaire
Critères de jugement principaux	- Tolérance (voir § 3.2). - Contrôle de l'asthme : symptômes d'asthme, DEP² du matin, variation du DEP dans la journée, VEMS Variation du DEP : $\frac{(DEP_{\text{matin}} - DEP_{\text{soir}} - 1)}{(DEP_{\text{soir}} - 1)}$ - Le nombre d'occasions d'utiliser le traitement de secours.	
	qualité de vie évaluée par le questionnaire AQLQ*	

* : « Asthma Quality of Life Questionnaire » comportant 32 items répartis en 4 domaines et cotés de 1 (= l'amélioration la plus importante) à 7 (= la détérioration la plus importante). Le score de qualité de vie a été calculé en faisant la moyenne des score à l'intérieur de chaque domaine puis la moyenne pondérée des 4 domaines

Résultats de l'étude 1 :

➤ Nombre d'occasions d'utiliser le traitement de secours :

Critère	Formotérol 6 µg			Terbutaline 500 µg			Formotérol - terbutaline	
	Initial	Trait.	Variation	Initial	Trait.	Variation	Différence	p
Nombre d'occasions/j	3,99	3,09	-0,86	4,12	3,78	-0,23	-0,63	0,0003

Les occasions d'utiliser le traitement de secours ont été réduites de façon plus importante dans le groupe formotérol (variation de 0,86 occasion par jour) que dans le groupe ayant continué d'utiliser la terbutaline (variation de 0,23 occasion par jour).

➤ Contrôle de l'asthme :

Critère	Formotérol 6 µg			Terbutaline 500 µg			Formotérol vs terbutaline	
	Initial	Trait.	Variation	Initial	Trait.	Variation	Différence	p
DEP*matin	369	376	8	357	354	-4	11	0,0092
DEPsoir	387	391	3	376	373	-5	8	0,0430
Var. DEP**	9,5	8,4	-1,1	9,6	8,9	-0,7	-0,4	NS
Sympt. jour	1,18	0,99	-0,20	1,21	1,04	-0,17	-0,04	NS
Sympt. nuit	0,51	0,44	-0,08	0,55	0,49	-0,06	-0,02	NS
Score total AQLQ	4,90	5,28***	0,41	4,82	4,86	0,17	0,24	0,0026

*: DEP (L/min) **: var. DEP : variation du DEP au cours de la journée (%)

*** : valeur fin de traitement (pour les autres critères : valeur moyenne au cours du traitement)

² DEP : débit expiratoire de pointe

Une amélioration statistiquement significative a été observée en faveur du groupe utilisant le formotérol à la demande, sur le DEP du matin (8 L/min versus -4 L/min) et le DEP du soir (3 L/min versus -5 L/min). Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne la variation diurne du DEP, les paramètres symptomatiques et le score de qualité de vie.

Critère	Formotérol 6 µg			Terbutaline 500 µg			Formotérol v s terbutaline	
	Etat initial	Après traitement*	ratio	Etat initial	Après traitement*	ratio	Ratio**	p
VEMS(L) Avant terbutaline	2,31	2,38	1,03	2,20	2,18	0,99	1,05	0,0043
VEMS(L) Après terbutaline.	2,66	2,60	0,99	2,54	2,43	0,96	1,02	NS

* : valeur fin de traitement

** : ratio après traitement par formotérol versus état initial
ratio après traitement par terbutaline versus état initial

Le VEMS avant administration de terbutaline a été amélioré de façon statistiquement significative dans le groupe formotérol comparativement au groupe terbutaline. Après administration de terbutaline, aucune différence significative n'a été mise en évidence.

Résultats de l'étude 2 :

➤ Contrôle de l'asthme :

Critère	Formotérol 6 µg + formotérol 12 µg 2x/j			Terbutaline 500 µg + formotérol 12 µg 2x/j			Formotérol vs terbutaline	
	Initial	Trait.	Variation	Initial	Trait.	Variation	Différence	p
DEP*matin	350	350	-2	347	347	-1	-1	NS
DEPsoir	357	357	-2	356	355	-2	0	NS
Var. DEP**	8,8	7,7	-0,8	8,5	7,5	-1,0-0,7	0,2	NS
Sympt. jour	1,32	0,92	-0,29	1,19	0,97	-0,2017	-0,10	NS
Sympt. nuit	0,83	0,660,44	-0,09	1,19	0,97	-0,20	-0,10	NS

*: DEP (L/min)

** : var. DEP : variation du DEP au cours de la journée (%)

*** : valeur fin de traitement (pour les autres critères : valeur moyenne au cours du traitement)

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes formotérol ou terbutaline à la demande, en plus du traitement continu 2 fois/jour par formotérol, sur le DEP du matin, le DEP du soir, la variation diurne du DEP et les paramètres symptomatiques.

Critère	Formotérol 6 µg + formotérol 12 µg 2x/j			Terbutaline 500 µg + formotérol 12 µg 2x/j			Formotérol v s terbutaline	
	Initial	Trait.*	ratio	Initial	Trait.	ratio	ratio	p
VEMS(L) Avant terbut.	2,27	2,30	1,01	2,25	2,22	0,99	1,03	NS
VEMS(L) Après terbut.	2,42	2,41	1,00	2,40	2,37	0,99	1,01	NS

* : valeur fin de traitement

Le VEMS avant et après l'administration de terbutaline n'a pas été amélioré ni dans le groupe formotérol ni dans le groupe terbutaline en prise à la demande en plus du traitement continu par formérol 2 fois/jour.

➤ Nombre d'occasions d'utiliser le traitement de secours :

Critère	Formotérol 6 µg + formotérol 12 µg 2x/j			Terbutaline 500 µg + formotérol 12 µg 2x/j			Formotérol v s terbutaline	
	Initial	Trait.	Variation	Initial	Trait.	Variation	Différence	p
Nombre d'occasions/j	3,02	2,16	-0,68	2,93	2,34	-0,47	-0,21	NS

Aucune différence significative n'a été observée sur la diminution des occasions d'utiliser le traitement de secours dans les deux groupes.

3.2. Effets indésirables

Dans les deux études décrites ci-dessus, la tolérance du traitement a été appréciée par la survenue d'effets indésirables (question ouverte posée au patient à chaque visite et par téléphone entre les visites), un électrocardiogramme (ECG) à 12 dérivations, la kaliémie, des analyses biologiques standards, le pouls et la pression artérielle.

Etude 1 :

Le nombre total d'événements indésirables a été similaire dans les deux groupes. Cependant, le nombre d'événements indésirables liés au traitement a été plus faible dans le groupe formotérol. Ces effets indésirables ont été dus principalement à une aggravation de l'asthme (16% des patients sous formotérol et 27% sous terbutaline). Le nombre de sorties d'étude en relation avec la pathologie a été plus faible dans le groupe formotérol (3% vs 8% dans le groupe terbutaline). Il n'y a eu aucun événement indésirable grave lié au au traitement dans les deux groupes.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les traitements pour l'ECG et les tests de laboratoires.

De même, aucune différence significative n'a été observée sur le pouls, la pression artérielle et la kaliémie.

Etude 2 :

Le nombre total d'événements indésirables a été similaire dans les deux groupes formotérol et terbutaline à la demande en association avec un traitement continu par formotérol. De

même le nombre d'arrêts de l'étude et d'événements indésirables en relation avec le traitement a été semblable dans les deux groupes. Un effet indésirable grave (douleur thoracique en relation avec une crise d'asthme) potentiellement lié au traitement a été rapporté sous formotérol. Il n'y a pas eu de différence entre les traitements en ce qui concerne les paramètres biologiques et cardiaques.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance du formotérol 6 µg/dose utilisé en traitement de secours ont été étudiées dans deux études en comparaison à la terbutaline 500 µg/dose chez des patients ayant un asthme persistant modéré à sévère. Les patients étaient traités par corticoïde inhalé dans la première étude et par corticoïde inhalé associé à un traitement continu par formotérol 12 µg/dose 2 fois/jour dans la seconde. Les patients traités par formotérol à la demande ne devaient pas dépasser 54 µg/jour soit 8 inhalations par jour.

Chez les patients uniquement traités par corticoïde inhalé, les occasions d'utiliser le traitement de secours ont été réduites de façon significativement plus importante dans le groupe formotérol (variation de 0,86 occasion par jour) que dans le groupe terbutaline (variation de 0,23 occasion par jour). Les paramètres de la fonction ventilatoire (DEP du matin, DEP du soir et VEMS avant prise de terbutaline) ont été améliorés sous formotérol comparativement à la terbutaline. Aucune différence significative n'a été observée sur les paramètres symptomatiques, excepté sur la qualité de vie.

Il est à noter que les patients à l'entrée dans l'étude avaient 3 à 8 occasions par jour d'inhaler la terbutaline malgré le traitement corticoïde inhalé. Il s'agissait donc de patients qui relevaient, selon les recommandations (GINA 2004), d'un traitement additif continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action. Il est probable que les améliorations observées correspondent aux effets d'un traitement de fond par bêta-agoniste de longue durée d'action dans le groupe formotérol dans la mesure où les patients ont eu en moyenne 3,09 occasions par jour d'inhaler le formotérol 6 µg/dose pendant la durée de l'étude.

La deuxième étude montre que lorsqu'un traitement continu par formotérol est associé au traitement corticoïde inhalé, aucune différence significative n'est mise en évidence entre formotérol et la terbutaline utilisés en traitement de secours sur ces mêmes critères de jugement.

Il n'y a pas eu de différence notable de tolérance entre formotérol et terbutaline dans les deux études. Les principaux effets indésirables attribués aux traitements ont été une aggravation de l'asthme.

Seule la 2^{ème} étude, réalisée dans les conditions de l'AMM, peut être prise en compte. Celle-ci ne permet pas de mettre en évidence une différence en termes d'efficacité ou de tolérance entre formotérol et terbutaline en traitement de secours chez des patients asthmatiques traités par corticoïde inhalé associé à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

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.

En traitement symptomatique continu en addition à la corticothérapie inhalée, 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.

En traitement de secours lors de la survenue de symptômes aigus chez des patients déjà traités par une corticothérapie inhalée associée au traitement symptomatique continu par formotérol, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre le formotérol et la terbutaline que ce soit en termes d'efficacité ou de tolérance.

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 n'existe pas de recommandations pour une utilisation du formotérol en traitement des symptômes aigus.

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.

En traitement symptomatique continu, 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.

L'utilisation en traitement de secours n'a pas été évaluée chez les patients atteints de BPCO. Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Cette spécialité est un traitement de première intention chez les patients ayant recours, de façon pluriquotidienne, aux bronchodilatateurs de courte durée d'action.

Le traitement symptomatique continu par formotérol ne doit être poursuivi que si le patient en ressent un bénéfice. Il n'existe pas de recommandations pour une utilisation du formotérol en traitement des symptômes aigus.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

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

Intérêt de santé publique attendu :

Les fardeaux induits par l'asthme et la BPCO sont respectivement important et majeur. Les sous-populations constituées par les patients pouvant bénéficier de la spécialité OXIS TURBUHALER représentent chacune un fardeau important en termes de santé publique.

Le besoin thérapeutique est déjà couvert par les thérapeutiques existantes.

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

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

4.2. Amélioration du service médical rendu

OXIS TURBUHALER utilisé en traitement de secours lors de la survenue de symptômes aigus :

- dans l'asthme, chez des patients traités par corticothérapie inhalée et traitement symptomatique continu par un bêta-2 agoniste de longue durée d'action et
- dans la BPCO, en addition au traitement symptomatique continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action,

n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) d'OXIS TURBUHALER dans la prise charge habituelle de l'asthme.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

ASTHME

➤ Stratégie thérapeutique

- Le traitement de l'**asthme intermittent** ne requiert la prise de bêta-2 agonistes 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 agonistes d'action brève inhalés à la demande) :
 - (i) **asthme léger** : traitement anti-inflammatoire quotidien par corticothérapie inhalée à faible dose. En cas de contrôle insuffisant de l'asthme malgré la prise de bêta-2 agonistes d'action brève, le montélukast (antagoniste des récepteurs aux leucotriènes) peut être associé à la corticothérapie inhalée.
 - (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 persiste 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. Le montélukast peut également être ajouté à la corticothérapie inhalée ; cependant, la place du montélukast par rapport aux autres traitements additionnels à la corticothérapie inhalée est encore mal définie. Les β -2 stimulants d'action prolongée ne doivent être utilisés qu'après optimisation de la corticothérapie inhalée, et conjointement. 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 un anticholinergique), et d'une corticothérapie orale. Il faut, à ce stade, différencier les cures courtes (6 à 8 jours) 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 en traitement continu 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.

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 par bêta-2 agonistes 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.

L'utilisation de cette spécialité comme une alternative aux bêta-2 agonistes de courte durée d'action utilisés en cas de crise n'est pas validé par les recommandations. Les bêta-2 agonistes de courte durée d'action demeurent le traitement de la crise.

En aucun cas, le traitement « à la demande » par formotérol pour traiter les symptômes aigus ne doit se substituer au traitement symptomatique continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action. En cas de recours fréquent au traitement « à la demande » par formotérol (plusieurs fois par semaine), il est impératif de réévaluer le traitement antiasthmatique.

Asthme d'effort :

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 bêta-2 agonistes de longue durée d'action), il conviendra de faire réévaluer l'ensemble de la prise en charge de l'asthme.

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 ($\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$) 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 également prescrit en traitement « à la demande » en plus du traitement symptomatique continu lors de la survenue de symptômes aigus. Cette utilisation n'est pas validée par les recommandations.

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

4.4. Population cible

La modification de la posologie permettant une utilisation **aux moments où surviennent des symptômes broncho-obstructifs aigus pour les soulager** n'a pas de conséquence sur la population cible précédemment définie dans l'asthme et dans la BPCO :

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 millions de patients.

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 1,2 millions de patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux Collectivités et divers services publics dans le nouveau libellé de l'A MM (indication et posologie).

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

Taux de remboursement :

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

BPCO : 35 %