



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 DECEMBRE 2020

acétate d'indacatérol / furoate de mométasone
**ATECTURA BREEZHALER 125 µg / 62,5 µg et 125 µg / 127,5 µg et 125 µg /
260 µg, poudre pour inhalation en gélules**

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en traitement continu de l'asthme chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus insuffisamment contrôlés par la prise d'un corticoïde inhalé (CSI) et d'un bêta-2-agoniste de courte durée d'action inhalé (SABA).

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport aux autres associations à base d'un corticoïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action (LABA).

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif principal de la prise en charge pharmacologique de l'asthme chez les adultes et les adolescents réside dans le maintien durable d'un contrôle de la maladie, incluant la réduction des symptômes, la prévention des crises d'asthme et des exacerbations, la réduction de l'impact de la maladie sur la vie quotidienne, tout en limitant les effets indésirables dus aux traitements pharmacologiques.

La prise en charge thérapeutique repose principalement sur deux types de médicaments visant à agir sur le bronchospasme d'une part, et sur l'inflammation sous-jacente d'autre part. On distingue traditionnellement :

- les traitements de la crise : les bronchodilatateurs bêta-2 agonistes inhalés de courte durée d'action (SABA). Ces traitements ont été initialement utilisés seuls ; cependant la stratégie combinant un bêta-2 agoniste inhalé de longue durée d'action (LABA) mais de court délai d'action (formotérol) à un corticoïde inhalé est maintenant également recommandée ;
- les traitements de fond : les corticostéroïdes inhalés (CSI) en monothérapie ou en association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA). D'autres médicaments ont une place limitée, soit du fait de la modicité de leur taille d'effet (les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (montélukast), soit du fait de leur faible marge thérapeutique (la théophylline à libération prolongée). Les formes d'asthme les plus sévères peuvent nécessiter une biothérapie (en fonction du phénotype de la pathologie), et/ou une corticothérapie orale.

Cette dichotomie thérapeutique est actuellement en train de s'estomper, dans la mesure où il a été montré que le traitement de la crise par une association de formotérol (LABA) et de corticoïde inhalé permet une diminution des exacerbations sévères.

La prise en charge thérapeutique est adaptée à la sévérité de la maladie. Les consensus internationaux ont individualisé 5 paliers de sévérité avec une escalade thérapeutique en cas de non-contrôle ou de contrôle partiel de l'asthme. La stratégie d'adaptation des traitements est définie par le GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention).

L'asthme modéré correspond au palier 3 et l'asthme sévère aux paliers 4 et 5 :

- palier 3 : asthme nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose faible et de LABA (traitement de fond préférentiel) ;
- palier 4 : asthme nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose modérée et de LABA (traitement de fond préférentiel) ;
- palier 5 : asthme de palier 4 non contrôlé nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose forte et de LABA, avec au besoin l'adjonction d'un LAMA (tiotropium) ou d'un traitement biologique en fonction du phénotype de l'asthme.

Dans tous ces cas, le traitement de la crise à privilégier est celui d'une association formotérol/corticoïde inhalé de faible dose.

Avant de conclure à un asthme non contrôlé impliquant une éventuelle escalade thérapeutique, il convient d'éliminer un diagnostic différentiel, d'évaluer l'observance du traitement, de vérifier et de corriger éventuellement la technique d'inhalation, de rechercher et traiter les facteurs aggravants (tabac, allergènes domestiques, environnement professionnel...) et les pathologies associées.

Place du médicament

ATECTURA BREEZHALER, association fixe d'un corticoïde inhalé (CSI), le furoate de mométasone et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA), l'acétate d'indacatérol, est une alternative aux autres associations fixes CSI/LABA indiquées dans le traitement continu de l'asthme chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, insuffisamment contrôlés par la prise d'un corticoïde inhalé seul en traitement de fond et du traitement de la crise par un bêta-2-agoniste inhalé de courte durée d'action. Les autres associations CSI / LABA sont indiquées, comme ATECTURA BREEZHALER, chez les patients insuffisamment contrôlés par la prise d'un CSI seul et d'un SABA. A la différence d'ATECTURA BREEZHALER, elles sont également indiquées chez les patients déjà contrôlés par l'administration d'une association CSI/ LABA. ATECTURA BREEZHALER a donc un champ d'indication plus restreint que celui des autres associations CSI / LABA. Les patients non contrôlés de manière adéquate avec un CSI en traitement de fond à faible dose associé à un SABA « à la demande » ou un LABA (GINA paliers 2 et 3) peuvent être traités par :

- une association CSI/LABA (faible dose), telles que ATECTURA BREEZHALER (faible dose) et un SABA en cas de crise
- ou une association CSI / formotérol en traitement de fond et de la crise.

Pour les paliers 4 et 5 du GINA, l'utilisation de ATECTURA BREEZHALER (moyenne et forte doses) sera faible, dans la mesure où il s'agit d'une option non préférentielle de traitement limitée aux patients traités à ces paliers par dose moyenne ou forte de CSI seul, et non contrôlés.

Par ailleurs, l'instauration du traitement par ATECTURA BREEZHALER ne permet pas d'appliquer l'approche thérapeutique du traitement de la crise par le même dispositif que le traitement de fond.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	Aectura Breezhaler est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus insuffisamment contrôlés par la prise d'un corticoïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de courte durée d'action inhalé.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'association fixe indacatérol / furoate de mométasone (IND/MF) pour les doses de corticostéroïde inhalé faible (150/80 µg), moyenne (150/160 µg) et forte (150/320 µg) comparativement à la monothérapie par le furoate de mométasone sur la fonction pulmonaire (évalué par le VEMS résiduel à 12 et 26 semaines selon les études) ; - de l'absence de nouveau risque identifié par rapport ceux connus avec ces deux principes actifs ; <p>mais prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de démonstration d'une différence cliniquement pertinente sur le contrôle de l'asthme (évalué sur l'ACQ-7 à 12 et à 26 semaines selon les études) ; - l'absence de démonstration robuste d'efficacité sur les exacerbations et la qualité de vie, critères secondaires non hiérarchisés ; - le cadre restrictif des études (ajout d'un LABA à un traitement par CSI seul, évaluation sur un critère fonctionnel à 26 semaines) ; <p>la Commission de la Transparence considère qu'AECTURA BREEZHALER n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres associations à base d'un corticoïde inhalé (CSI) et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action (LABA) dans le traitement continu de l'asthme chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus insuffisamment contrôlés par la prise d'un corticoïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de courte durée d'action inhalé.</p>
ISP	AECTURA BREEZHALER (indacatérol / mométasone) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>AECTURA BREEZHALER, association fixe d'un corticoïde inhalé (CSI), le furoate de mométasone et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA), l'acétate d'indacatérol, est une alternative aux autres associations fixes CSI/LABA indiquées dans le traitement continu de l'asthme chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, insuffisamment contrôlés par la prise d'un corticoïde inhalé seul en traitement de fond et du traitement de la crise par un bêta-2-agoniste inhalé de courte durée d'action. Les autres associations CSI / LABA sont indiquées, comme AECTURA BREEZHALER, chez les patients insuffisamment contrôlés par la prise d'un CSI seul et d'un SABA. A la différence d'AECTURA BREEZHALER, elles sont également indiquées chez les patients déjà contrôlés par l'administration d'une association CSI/ LABA. AECTURA BREEZHALER a donc un champ d'indication plus restreint que celui des autres associations CSI / LABA. Les patients non contrôlés de manière adéquate avec un CSI en traitement de fond à faible dose associé à un SABA «à la demande» ou un LABA (GINA paliers 2 et 3) peuvent être traités par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une association CSI/LABA (faible dose), telles qu'AECTURA BREEZHALER et un SABA en cas de crise - ou une association CSI / formotérol en traitement de fond et de la crise. <p>Pour les paliers 4 et 5 du GINA, l'utilisation de AECTURA BREEZHALER (moyenne et forte doses) sera faible, dans la mesure où il s'agit d'une option non préférentielle de traitement limitée aux patients traités à ces paliers par dose moyenne ou forte de CSI seul, et non contrôlés.</p> <p>Par ailleurs, l'instauration du traitement par AECTURA BREEZHALER ne permet pas d'appliquer l'approche thérapeutique du traitement de la crise par le même dispositif que le traitement de fond.</p>

Population cible

La population cible susceptible de bénéficier de ATECTURA BREEZHALER à faible, moyenne et forte dose est difficile à évaluer avec précision faute de données épidémiologiques, elle serait comprise entre 255 000 et 301 000.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités des spécialités ATECTURA BREEZHALER (furoate de mométasone / acétate d'indacatérol) aux dosages 125 µg / 62,5 µg, 125 µg / 127,5 µg et 125 µg / 260 µg indiquées « en traitement continu de l'asthme chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus insuffisamment contrôlés par la prise d'un corticoïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de courte durée d'action inhalé ».

Ces spécialités sont une association fixe d'un corticoïde inhalé (furoate de mométasone) et d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (acétate d'indacatérol).

La dose d'indacatérol est fixe (125 µg), la dose de mométasone est de 62,5 µg, 127,5 µg ou 260 µg. Il existe de nombreuses autres associations fixes CSI / LABA indiquées dans la prise en charge de l'asthme. Les autres associations CSI / LABA sont aussi indiquées chez les patients insuffisamment contrôlés par la prise d'un CSI et d'un SABA, mais aussi chez les patients contrôlés par l'administration d'un CSI / LABA. ATECTURA a donc un champ d'indication plus restreint que celui des autres associations CSI / LABA. Pour rappel, le service médical rendu de ces associations LABA/CSI est important.

02 INDICATIONS

Aectura Breezhaler est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus insuffisamment contrôlés par la prise d'un corticoïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de courte durée d'action inhalé.

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

04 BESOIN MEDICAL

L'asthme est une maladie respiratoire inflammatoire, chronique, fréquente et hétérogène, dont la prévalence est estimée en France entre 5 et 6,7 % de la population âgée de 15 ans et plus¹. L'asthme est caractérisé par une hyperréactivité des voies respiratoires qui s'exprime par des épisodes récidivants de strictions bronchiques sibilantes, de dyspnée, d'oppression thoracique, de toux et d'expectoration. Ces symptômes sont associés généralement à un trouble ventilatoire obstructif d'intensité variable, qui est réversible, spontanément ou sous traitement par bronchodilatateur. Ces symptômes s'expriment de façon variable en fréquence et en intensité selon les patients, mais aussi dans le temps pour un même patient. L'asthme est une maladie évolutive pouvant exposer à des événements cliniques graves (exacerbations) s'il n'est pas contrôlé.

La prise en charge thérapeutique repose principalement sur deux types de médicaments visant à agir sur le bronchospasme d'une part, et sur l'inflammation sous-jacente d'autre part. On distingue traditionnellement :

- les traitements de la crise : les bronchodilatateurs bêta-2 agonistes inhalés de courte durée d'action (SABA) ;
- les traitements de fond : les corticostéroïdes inhalés (CSI) en monothérapie ou en association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA). D'autres médicaments ont une place limitée, soit du fait de la modicité de leur taille d'effet (les antagonistes des

récepteurs des leucotriènes [montélukast], soit du fait de leur faible marge thérapeutique (la théophylline à libération prolongée).

Les formes d'asthme les plus sévères peuvent nécessiter une biothérapie (en fonction du phénotype de la pathologie), et/ou une corticothérapie orale.

Cette dichotomie thérapeutique est actuellement en train de s'estomper, dans la mesure où il a été montré que le traitement simultané de la crise par une association de formotérol (LABA) et de corticoïde inhalé permet une diminution des exacerbations sévères.

ATECTURA BREEZHALER est indiqué uniquement chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus insuffisamment contrôlés par la prise d'un CSI et d'un SABA (courte durée d'action). Les autres associations CSI / LABA sont de la même manière indiquées chez les patients insuffisamment contrôlés par la prise d'un CSI et d'un SABA, mais aussi chez les patients contrôlés par l'administration d'un CSI / LABA (longue durée d'action).

La prise en charge thérapeutique est adaptée à la sévérité de la maladie. Les consensus internationaux ont individualisé 5 paliers de sévérité².

Ainsi le GINA précise pour les paliers 3, 4 et 5 :

- Palier 3 du GINA : asthme modéré

Le traitement de fond privilégié des patients au palier 3 repose sur la prise de CSI/LABA à faible dose ; celui de la crise repose soit sur l'administration de formotérol couplé à un corticoïde inhalé (option préférentielle), soit sur l'administration d'un agoniste bêta-2 de courte durée d'action (SABA).

- Paliers 4 et 5 du GINA : asthme sévère

Le contrôle de l'asthme des patients aux paliers 4 et 5 repose préférentiellement pour le traitement de fond sur l'association CSI/LABA respectivement à dose moyenne et forte. Le traitement de la crise s'effectue soit par l'administration de formotérol associé à un CSI (option préférentielle), soit par l'administration d'un SABA. Au palier 5, en cas de non-contrôle, sont discutés l'ajout d'un anticholinergique de longue durée d'action (tiotropium) et/ou d'une biothérapie en fonction du phénotype de l'asthme. Le traitement est à adapter en fonction des besoins du patient.

Malgré les traitements actuellement disponibles, un pourcentage non négligeable de patients n'a pas un contrôle optimal de la maladie. En France, selon les données de l'IRDES³, seuls 39 % des patients asthmatiques présentaient un asthme contrôlé, 46 % un asthme partiellement contrôlé et 15 % un asthme totalement non contrôlé. La proportion de patients non contrôlés selon l'auto-questionnaire ACT était similaire dans l'étude EUCOAST (EUropean COst of ASThma Treatment), menée en 2010 en médecine générale, avec une forte proportion de patients non-contrôlés (45,8 %)⁴.

En conséquence, le besoin médical dans l'asthme est partiellement couvert par les alternatives disponibles (association CSI / LABA). Il persiste un besoin à disposer de médicaments efficaces, bien tolérés et qui améliorent la qualité de vie des patients.

² Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2020.

³ IRDES. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Janvier 2011.

⁴ Doz, M., Chouaid, C., Com-Ruelle, L. et al. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. BMC Pulm Med 13, 15 (2013). <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-15>

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ATECTURA BREEZHALER (acétate d'indacatérol / furoate de mométasone) sont les spécialités indiquées en traitements continu de l'asthme pour les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus insuffisamment contrôlés par la prise d'un corticoïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de courte durée d'action inhalé.

Il s'agit des autres **associations fixes de corticoïde inhalé et de bêta-2 agoniste de longue durée d'action** ayant la même indication dans le traitement de l'asthme :

- Béclométasone / formotérol :
 - o FORMODUAL (100 µg/6 µg et 200 µg/6 µg)
 - o INNOVAIR (100 µg/6 µg et 200 µg/6 µg)
 - o INNOVAIR NEXTHALER (100 µg/6 µg et 200 µg/6 µg)
 - o FORMODUAL NEXTHALER (100 µg/6 µg et 200 µg/6 µg)
- Budésonide / formotérol :
 - o SYMBICORT TURBUHALER (100 µg/6 µg, 200 µg/6 µg et 400 µg/12 µg)
 - o DUORESP SPIROMAX (150 µg/4,5 µg et 320 µg/9 µg)
 - o GIBITER EASYHALER (320 µg/9 µg et 160 µg/4,5 µg)
- Fluticasone / formotérol :
 - o FLUTIFORM – IFFEZA – AFFERA (50 µg/5 µg, 125 µg/5 µg et 250 µg/10 µg)
- Fluticasone / salmétérol :
 - o SERETIDE (50 µg/25 µg, 125 µg/25 µg et 250 µg/25 µg)
 - o SERETIDE DISKUS (100 µg/50 µg, 250 µg/50 µg et 500 µg/50 µg)
 - o SALMESON (250 µg/50 µg et 500 µg/50 µg)
 - o AERIVIO SPIROMAX (500 µg/50 µg)
- Fluticasone / vilantérol
 - o RELVAR ELLIPTA (92 µg/22 µg et 184 µg/22 µg).

On note qu'ATECTURA BREEZHALER est indiqué uniquement chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus insuffisamment contrôlés par la prise d'un CSI et d'un SABA. Les autres associations CSI / LABA sont de même indiquées chez les patients insuffisamment contrôlés par la prise d'un CSI et d'un SABA, mais également chez les patients contrôlés par l'administration d'un CSI / LABA. ATECTURA BREEZHALER a donc un champ d'indication plus restreint que celui des autres associations CSI / LABA.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis		SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
INNOVAIR et FORMODUAL (formotérol/ béclométasone) <i>Chiesi</i>	Oui	<p>Traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée à la demande <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. 	Renouvellement de l'inscription	15/05/2013	Important	NA.	Oui
FORMODUAL (formotérol/ béclométasone) <i>Chiesi</i>			Inscription	7/11/2007	Important	FORMODUAL 100/6 µg par dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités inhalées contenant une association fixe corticoïde / bêta-2 agoniste de longue durée d'action.	Oui
INNOVAIR (formotérol/ béclométasone) <i>Chiesi</i>			Inscription	7/11/2007	Important	INNOVAIR 100/6 µg par dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé, association fixe de béclométasone et de formotérol, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités inhalées contenant une association fixe corticoïde / bêta-2 agoniste de longue durée d'action.	Oui
INNOVAIR NEXTHALER et FORMODUAL NEXTHALER (formotérol/ béclométasone) <i>Chiesi</i>	Oui	<p>Asthme (dosages 100 µg/6 µg et 200 µg/6 µg) : INNOVAIR NEXTHALER/ FORMODUAL NEXTHALER est indiqué chez l'adulte en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur β2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande » <p>ou</p>	Inscription	01/04/2020	Important	Ces spécialités sont un complément de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.	Oui
			Inscription	04/09/2013	Important	Les spécialités INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg par dose, poudre pour inhalation n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux spécialités	Oui

		- chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par β 2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.				INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 μ g par dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé et aux autres associations fixes corticoïde + bêta-2 agoniste de longue durée d'action dans le traitement continu de l'asthme persistant.	
SYMBICORT TURBUHALER (formotérol/ budésonide) AstraZeneca	Oui	<p>SYMBICORT TURBUHALER est indiqué en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée à la demande <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. <p>Note : le dosage SYMBICORT TURBUHALER 100/6 microgrammes par dose n'est pas adapté au traitement de l'asthme persistant sévère.</p>	Renouvellement d'inscription	08/03/2017	Important	<p>SYMBICORT TURBUHALER 100/6 μg par dose utilisé, chez les patients âgés de 18 ans et plus, en traitement continu de fond de l'asthme persistant modéré et, en cas de besoin, pour les symptômes d'asthme (traitement de secours), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise charge habituelle de l'asthme.</p> <p>SYMBICORT TURBUHALER 200/6 μg par dose utilisé, chez les patients âgés de 18 ans et plus, en traitement continu de fond de l'asthme persistant modéré à sévère et, en cas de besoin, pour les symptômes d'asthme (traitement de secours) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise charge habituelle de l'asthme.</p>	Oui
			Inscription	09/05/2001	Important	SYMBICORT TURBUHALER partage l'amélioration du service médical rendu par SERETIDE DISKUS (niveau IV, avis du 27 septembre 2000) en termes d'observance par rapport à l'administration séparée d'un b-2 agoniste de longue durée d'action et d'un glucocorticoïde.	Oui

<p>DUORESP SPIROMAX (formotérol/ budésonide) Teva Santé</p>	<p>Oui</p>	<p>DUORESP SPIROMAX est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus uniquement. Asthme Indiqué dans le traitement continu de l'asthme, lorsque l'administration d'une association (corticostéroïde inhalé et agoniste β2-adrénergique à longue durée d'action) est justifiée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et la prise d'agonistes β2-adrénergiques à courte durée d'action « à la demande » ; <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients qui sont déjà suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes β2-adrénergiques à longue durée d'action. » 	<p>Inscription</p>	<p>04/03/2015</p>	<p>Important</p>	<p>DUORESP SPIROMAX 160/4,5 μg et 320/9 μg, poudre pour inhalation, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SYMBICORT TURBUHALER dans la prise en charge de l'asthme persistant et de la BPCO sévère chez l'adulte.</p>	<p>Oui</p>
<p>GIBITER EASYHALER (formotérol/ budésonide) Menarini</p>	<p>Oui</p>	<p>GIBITER EASYHALER 60 μg/4,5 μg/inhalation et GIBITER EASYHALER 320 μg/9 μg/inhalation sont indiqués chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 à 17 ans, pour le traitement régulier de l'asthme lorsque l'utilisation d'une association d'un corticostéroïde inhalé et bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée à la demande. <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. 	<p>Inscription</p>	<p>22/11/2017</p>	<p>Important</p>	<p>Les spécialités GIBITER EASYHALER 320 μg/9 μg/inhalation et 160 μg/4,5 μg/inhalation, poudre pour inhalation sont similaires aux spécialités SYMBICORT TURBUHALER, par conséquent, la Commission considère qu'elles n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités SYMBICORT TURBUHALER 400/12 μg/dose et 200/6 μg/dose dans la prise en charge de l'asthme persistant et de la BPCO.</p>	<p>Oui</p>
<p>FLUTIFORM – IFFEZA – AFFERA (formotérol/ budésonide) Mundipharma</p>	<p>Oui</p>	<p>Traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β2-agoniste de 	<p>Renouvellement d'inscription</p>	<p>07/11/2018</p>	<p>Important</p>	<p>NA.</p>	<p>Oui</p>
			<p>Inscription</p>	<p>26/06/2013</p>	<p>Important</p>	<p>Les spécialités FLUTIFORM/IFFEZA/AFFERA dans leurs différents dosages n'apportent pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) par rapport aux</p>	

		<p>courte durée d'action par voie inhalée « à la demande ».</p> <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients contrôlés par corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par β2-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. 				autres associations fixes corticoïde + β 2-agoniste de longue durée d'action dans le traitement continu de l'asthme.	
<p>SERETIDE et SERETIDE DISKUS (salmétérol/ fluticasone) GlaxoSmithKline Et ses génériques</p>		<p>SERETIDE et SERETIDE DISKUS sont indiqués en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur β2-agoniste de longue durée d'action est justifiée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β2-agoniste de courte durée d'action par voie inhalée "à la demande" <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par β2-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. » <p>Remarque : le dosage SERETIDE DISKUS 100/50 microgrammes/dose, n'est pas adapté au traitement de l'asthme sévère de l'adulte et de l'enfant.</p>	Renouvellement d'inscription	22/02/2017	Important	NA.	Oui
<p>SERETIDE (salmétérol/ fluticasone) GlaxoSmithKline Et ses génériques</p>	Oui	<p>SERMESON est indiqué chez l'adulte en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur β2-agoniste de longue durée d'action est justifiée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β2-agoniste de courte durée d'action par voie inhalée "à la demande" <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par β2-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. 	Inscription	27/06/2001	Important	SERETIDE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à SERETIDE DISKUS (complément de gamme).	Oui
<p>SALMESON (salmétérol/ fluticasone) Medipha Sante</p>	Oui	<p>SALMESON est indiqué chez l'adulte en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur β2-agoniste de longue durée d'action est justifiée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β2-agoniste de courte durée d'action par voie inhalée "à la demande" <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par β2-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. 	Inscription	16/12/2015	Important	Dans l'ensemble des indications de l'AMM, les spécialités SALMESON 250 μ g/50 μ g et 500 μ g/50 μ g n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités de référence SERETIDE DISKUS 250 μ g/50 μ g et 500 μ g/50 μ g.	Oui

<p>AERIVIO SPIROMAX (salmétérol/ fluticasone) Teva Santé</p>	<p>Oui</p>	<p>AERIVIO SPIROMAX est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus. Asthme AERIVIO SPIROMAX est indiqué dans le traitement continu des patients présentant un asthme sévère dans les situations où l'utilisation d'une association fixe (corticoïde inhalé et bêta2-agoniste de longue durée d'action) est justifiée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients insuffisamment contrôlés par une association fixe de plus faible dosage <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients déjà contrôlés par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta-2 agoniste de longue dure d'action. 	<p>Inscription</p>	<p>03/05/2017</p>	<p>Important</p>	<p>AERIVIO SPIROMAX 50 µg/500 µg, poudre pour inhalation, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose, poudre pour inhalation, dans la prise en charge de l'asthme persistant sévère et de la BPCO sévère chez l'adulte.</p>	<p>Oui</p>
<p>RELVAR ELLIPTA (vilantérol/ fluticasone) GlaxoSmithKline</p>	<p>Oui</p>	<p>RELVAR ELLIPTA est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, dans les situations où l'utilisation d'un médicament associant un corticoïde par voie inhalée et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta2-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée "à la demande". - Chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. » 	<p>Nouvelle demande d'inscription suite à l'obtention de nouvelles données</p>	<p>27/06/2018</p>	<p>Important</p>	<p>Prenant en compte la démonstration de la non-infériorité de RELVAR ELLIPTA comparativement aux associations fixes SERETIDE et SYMBICORT, la Commission considère que RELVAR ELLIPTA est une alternative aux autres associations fixes CSI/LABA qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement continu de l'asthme.</p>	<p>Oui</p>
			<p>Inscription</p>	<p>17/12/2014</p>	<p>Insuffisant</p>	<p>NA.</p>	<p>Non</p>

*classe pharmaco-thérapeutique

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ATECTURA BREEZHALER (furoate de mométasone / acétate d'indacatérol) dans l'indication de l'AMM sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours d'évaluation	Non applicable
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	En cours d'évaluation	Non applicable
Belgique	En cours d'évaluation	Non applicable
Espagne	En cours d'évaluation	Non applicable
Italie	En cours d'évaluation	Non applicable

Le laboratoire n'a pas sollicité d'AMM aux Etats-Unis.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

- La demande d'inscription d'ATECTURA BREEZHALER⁵ (acétate d'indacatérol/ furoate de mométasone dénommée IND/MF ci-dessous) repose sur les 2 études de phase III. **Etude PALLADIUM⁶ pour les moyenne et forte doses de CSI (IND/MF 150/160 µg et 150/320 µg) :** étude de supériorité, d'une durée de 52 semaines, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus comparateurs actifs, en groupes parallèles.

Son objectif principal était de démontrer la supériorité de l'association fixe IND/MF aux doses moyenne (150/160 µg une fois par jour) ou forte (150/320 µg une fois par jour) par rapport au furoate de mométasone (MF) aux doses respectives de 400 µg une fois/jour et 800 µg (soit 400 µg 2 fois par jour) sur la variation du VEMS (Volume Maximal Expiré en 1 Seconde) résiduel après 26 semaines de traitement.

Une analyse de non-infériorité comparant IND/MF 150/320 µg au salmétérol/fluticasone (SAL/FLU, soit la spécialité SERETIDE DISKUS 50/500 µg), 2 fois par jour, était également réalisée.

- **Etude QUARTZ⁷ pour la faible dose de CSI (IND/MF 150/80 µg) :**

⁵ Atectura Breezhaler 125 microgrammes/62,5 microgrammes poudre pour inhalation en gélules :

Chaque gélule contient 150 µg d'indacatérol (sous forme d'acétate) et 80 µg de furoate de mométasone. Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal de l'inhalateur contient 125 µg d'indacatérol (sous forme d'acétate) et 62,5 µg de furoate de mométasone.

Atectura Breezhaler 125 microgrammes/127,5 microgrammes poudre pour inhalation en gélules :

Chaque gélule contient 150 µg d'indacatérol (sous forme d'acétate) et 160 µg de furoate de mométasone. Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal de l'inhalateur contient 125 µg d'indacatérol (sous forme d'acétate) et 127,5 µg de furoate de mométasone.

Atectura Breezhaler 125 microgrammes/260 microgrammes poudre pour inhalation en gélules :

Chaque gélule contient 150 µg d'indacatérol (sous forme d'acétate) et 320 µg de furoate de mométasone. Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal de l'inhalateur contient 125 µg d'indacatérol (sous forme d'acétate) et 260 µg de furoate de mométasone.

⁶ van Zyl-Smit RN, Krüll M, Gessner C, Gon Y, Noga O, Richard A, de Los Reyes A, Shu X, Pethe A, Tanase AM, D'Andrea P; PALLADIUM trial investigators. Once-daily mometasone plus indacaterol versus mometasone or twice-daily fluticasone plus salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (PALLADIUM): a randomised, double-blind, triple-dummy, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med.* 2020 Oct;8(10):987-999. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30178-8. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32653075.

⁷ Kornmann O, Mucsi J, Kolosa N, Bandelli L, Sen B, Satlin LC, D'Andrea P. Efficacy and safety of inhaled once-daily low-dose indacaterol acetate/mometasone furoate in patients with inadequately controlled asthma: Phase III randomised QUARTZ study findings. *Respir Med.* 2020 Jan;161:105809. doi: 10.1016/j.rmed.2019.105809. Epub 2019 Nov 14. PMID: 32056721.

étude de supériorité de phase III, d'une durée de 12 semaines, multicentrique, randomisée, contrôlée en double aveugle, double placebo, en groupes parallèles, versus comparateur actif. Son objectif principal était de démontrer la supériorité de l'association fixe IND/MF à faible dose (150/80 µg une fois par jour) par rapport au furoate de mométasone (MF 200 µg une fois par jour).

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude PALLADIUM

Référence	Etude PALLADIUM
Clinicaltrials.gov	NCT02554786
Objectif principal	Démontrer la supériorité sur le VEMS résiduel, après 26 semaines de traitement, chez les patients asthmatiques de : <ul style="list-style-type: none"> - IND/MF 150/160 µg (moyenne dose), en une prise par jour, administré via le dispositif Breezhaler comparativement au furoate de mométasone (MF) 400 µg, en une prise par jour, administré via le dispositif Twisthaler - IND/MF 150/320 µg (forte dose), en une prise par jour, administré via le dispositif Breezhaler comparativement au MF 800 µg (deux fois 400 µg par jour) administré via le dispositif Twisthaler .
Type de l'étude	Etude de supériorité de phase III, d'une durée de 52 semaines, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, triple placebo, contrôlée versus comparateurs actifs, en groupes parallèles. Le triple placebo fait référence aux placebos de IND/MF Breezhaler MF Twisthaler et salmétérol/fluticasone Diskus. Chaque patient recevait 5 inhalations quotidiennes 3 le matin et 2 le soir. La randomisation était stratifiée selon l'âge des patients (≥ 12 ans à < 18 ans et ≥ 18 ans) et selon leur origine géographique.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} visite du premier patient) : 29 décembre 2015 Date de fin de l'étude (dernière visite du dernier patient) : 28 juin 2019 Etude conduite dans 316 centres dans 24 pays : Afrique du Sud (6), Allemagne (45), Bulgarie (14), Chine (24), Corée du Sud (6), Croatie (4), Egypte (2), Estonie (2), Etats-Unis (20), Guatemala (6), Hongrie (22), Inde (18), Irlande (1), Japon (20), Lettonie (5), Lituanie (4), Mexique (4), Pologne (13), République Tchèque (14), Roumanie (19), Royaume-Uni (3), Russie (39), Serbie (5), Slovaquie (20).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Adolescents âgés de ≥ 12 ans à < 18 ans et adultes âgés de ≥ 18 ans à ≤ 75 ans - Diagnostic d'asthme depuis au moins 1 an avant la sélection - Traitement de l'asthme par CSI à moyenne ou forte dose ou par une association CSI/LABA à faible dose, initié depuis au moins 3 mois avant la sélection, à dose stable depuis au moins 1 mois - Patients symptomatiques malgré leur traitement : score ACQ-7 $\geq 1,5$ avant la randomisation, et éligibles à un traitement par une moyenne ou forte dose de CSI/LABA. Le score ACQ varie de 0 (asthme totalement contrôlé) à 6 (asthme non contrôlé). Une variation de 0,5 est considérée comme cliniquement significative. - VEMS pré-bronchodilatateur $\geq 50\%$ et $< 85\%$ de la valeur théorique - Réversibilité démontrée selon les critères ATS/ERS⁸ : augmentation du VEMS de $\geq 12\%$ et ≥ 200 mL dans les 15 à 30 minutes suivant l'administration de 400 µg de salbutamol/360 µg d'albutérol (ou dose équivalente)
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Tabagisme (en cours au moment de la sélection et antérieur) - Patients atteints d'une maladie cardiaque importante et patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT - Patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

⁸ Chung et al. International ERS/ATS [European Respiratory Society/American Thoracic Society] guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014; 43: 343–73.

<p>Schéma de l'étude</p>	
<p align="center">Figure 1 : Schéma de l'étude PALLADIUM</p>	
	<p>L'étude s'est déroulée en 4 périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Période de sélection de 2 semaines : destinée à vérifier l'éligibilité ; tous les patients ont reçu à la visite 1 du salbutamol/albutérol en traitement de secours à utiliser en cas de besoin tout au long de l'étude ; - Période de pré-inclusion de 2 semaines durant laquelle l'ensemble des patients (y compris ceux traités par association CSI/LABA) ont reçu en ouvert du propionate de fluticasone 100 µg seul deux fois par jour. - Période de traitement en double-aveugle de 52 semaines ; - Période de suivi de 30 jours après la dernière prise de traitement.
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Au début de la période de traitement, les patients ont été randomisés dans l'un des 5 groupes suivants (ratio 1 :1 :1 :1 :1) pour recevoir en double aveugle, triple placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IND/MF 150/160 µg (moyenne dose) en une prise par jour, le soir, administrée via le dispositif Breezhaler ; - IND/MF 150/320 µg (forte dose) en une prise par jour, le soir, administrée via le dispositif Breezhaler ; - MF 400 µg (moyenne dose) en une prise par jour, le soir, administrée via le dispositif Twisthaler ; - MF 800 µg (forte dose) soit 400 µg en deux prises par jour, matin et soir, administrées via le dispositif Twisthaler ; - Xinafoate de salmétérol / propionate de fluticasone 50/500 µg (Seretide forte dose), deux fois par jour (matin et soir), via le dispositif poudre Diskus, soit des doses de 100/1000 µg par jour. <p>La durée du traitement était de 52 semaines.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Variation du VEMS résiduel à 26 semaines par rapport à l'inclusion.</p>
<p>Critère de jugement secondaires</p>	<p>Critère secondaire hiérarchisé : Variation du score ACQ-7 à 26 semaines par rapport à l'inclusion (doses moyenne et forte combinées). Les autres critères secondaires n'ont pas été hiérarchisés. Ils ont concerné la fonction pulmonaire (6 critères), les symptômes et contrôle de l'asthme (13 critères), les</p>

	<p>exacerbations (8 critères), la qualité de vie (1 critère) et la tolérance. En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests les résultats ne sont donc pas présentés excepté pour les exacerbations.</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon a été déterminé pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atteindre une puissance d'au moins 90% (avec ajustement pour la multiplicité des tests) pour le critère de jugement principal : VEMS résiduel, avec une différence de 100 mL entre les groupes IND/MF et MF aux doses correspondantes, avec un écart-type de 380 mL ; - Atteindre une puissance d'au moins 80% (avec ajustement pour la multiplicité des tests) pour le critère de jugement secondaire hiérarchisé : ACQ-7, avec une différence de 0,15 point entre les groupes IND/MF et MF sur la base des doses combinées, avec un écart-type de 0,80. <p>Il était prévu de sélectionner environ 4 000 patients asthmatiques pour randomiser environ 2 000 patients (dont environ 5% d'adolescents) dans les 5 groupes de traitement, avec un ratio de randomisation 1 :1 :1 :1 :1 (environ 400 patients dans chaque groupe de traitement). La taille de l'échantillon était recalculée et ajustée en fonction de la mise à jour des objectifs et des ajustements pour la multiplicité des tests.</p> <p>En faisant l'hypothèse d'un taux d'abandon de 10%, les calculs ont montré qu'un échantillon d'environ 2 000 patients (soit 400 par groupe) devait permettre d'atteindre une puissance de 94% pour le critère de jugement principal (VEMS résiduel) et une puissance de 85% pour le critère de jugement secondaire hiérarchisé ACQ-7.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse du critère de jugement principal (VEMS résiduel à 26 semaines)</u> Les comparaisons IND/MF 150/160 µg versus MF 400 µg et IND/MF 150/320 µg versus MF 800 µg étaient évaluées en testant l'hypothèse nulle (H0) versus l'hypothèse alternative (Ha).</p> <ul style="list-style-type: none"> - H0 : VEMS résiduel du groupe IND/MF est égal à celui du groupe MF à 26 semaines - Ha : VEMS résiduel du groupe IND/MF n'est pas égal à celui du groupe MF à 26 semaines <p>Le critère principal était analysé en utilisant un modèle mixte de mesures répétées (MMMR) sur la population totale d'analyse (FAS). Chaque comparaison entre les traitements était réalisée en utilisant la moyenne ajustée (moyenne des moindres carrés) basée sur l'effet principal du traitement et le coefficient d'interaction traitement par visite correspondant, à 26 semaines (J184). La différence de traitement estimée ajustée (IND/MF – MF) était présentée avec l'écart type (ET), l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95% et le p bilatéral.</p> <p><u>Ajustement pour la multiplicité des tests</u> L'ajustement de la multiplicité des tests était basé sur le test généralisé de Simes pour contrôler le taux d'erreur de type I à un seuil de significativité bilatérale de 5%. Le contrôle du taux d'erreur de type I incluait 3 hypothèses : 2 pour le critère principal VEMS résiduel et une pour le critère de jugement secondaire hiérarchisé ACQ-7. Les 2 hypothèses pour le critère de jugement principal étaient H1 et H2 pour comparer IND/MF 150/160 µg versus MF 400 µg et IND/MF 150/320 µg versus MF 800 µg, respectivement. De même, l'hypothèse H3 pour le critère de jugement secondaire hiérarchisé pour la comparaison de IND/MF versus MF.</p> <p><u>Analyses complémentaires</u> Le même modèle MMMR était utilisé pour l'analyse sur la population PP et sur la population FAS.</p> <p><u>Analyse du critère de jugement secondaire hiérarchisé (ACQ-7 à 26 semaines)</u> Le critère était analysé avec le même modèle MMMR sur la population FAS. Pour démontrer la supériorité de l'association IND/MF (150/160 µg et 150/320 µg combinés) comparativement au MF (400 µg et 800 µg combinés), la moyenne des différences suivantes était calculée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IND/MF 150/160 µg versus MF 400 µg; - IND/MF 150/320 µg versus MF 800 µg. <p>Les moyennes des moindres carrés (IC95%) étaient présentées graphiquement pour évaluer l'interaction entre l'indacatérol et le niveau de dose de MF.</p>

Comparaison de l'association IND/MF 150/320 µg versus xinafoate de salmétérol/propionate de fluticasone (SAL/FLU) 50/500 µg [SERETIDE] deux fois/jour
il s'agit d'une analyse complémentaire secondaire pour laquelle il n'y a pas eu d'ajustement du risque alpha lié à la multiplicité des tests (cf. EPAR). La non-infériorité de IND/MF par rapport au SAL/FLU a été évaluée sur le critère de jugement principal (VEMS résiduel à 26 semaines). Le même modèle MMR était utilisé. La marge de non-infériorité était définie à 90 mL.

Populations d'analyse

- La population randomisée (RAN) : patients randomisés ayant reçu ou non un traitement.
- La population totale d'analyse (FAS) : patients inclus dans RAN et ayant reçu au moins une dose de traitement. Suivant le principe d'intention de traiter, les patients étaient analysés selon le traitement attribué lors de la randomisation. Utilisée pour l'analyse de toutes les variables d'efficacité.
- La population de tolérance : patients ayant reçu au moins une dose de traitement incluant aussi les patients non-randomisés ayant reçu un traitement par erreur. Les patients étaient analysés selon le traitement reçu. Si les patients ont changé de groupe de traitement durant l'étude, ils étaient analysés selon le traitement reçu initialement.
- D'autres populations ont été définies, dont les résultats ne sont pas détaillés ici.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 3 890 patients ont été sélectionnés parmi lesquels 2 216 ont été randomisés pour recevoir l'association IND/MF à moyenne ou forte doses, ou le MF à moyenne ou forte doses ou l'association salmétérol/fluticasone (SAL 50 /FLU 500) deux fois par jour.

Parmi les 2 216 patients randomisés, 234 patients (10,6%) ont arrêté prématurément le traitement de l'étude de façon définitive. Les raisons les plus fréquentes d'arrêt prématuré étaient la décision du patient ou de son représentant légal (6,0%) et les événements indésirables (EI) (2,1%).

Neuf patients ont été randomisés mais n'ont jamais reçu de traitement. Ces patients n'ont pas été inclus dans les populations d'analyse d'efficacité et de tolérance.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les 5 groupes de traitement en termes d'âge, de genre, d'ethnie, de taille et de poids (Tableau 1).

L'âge moyen était de 47,9 ans et les adolescents représentaient 4,8% de la population (n=107). La majorité des patients randomisés était des femmes (58,3%). Les patients asiatiques représentaient 22,2% de la population.

L'ancienneté de l'asthme remontait en moyenne à 14,6 ans. Environ 70 % des patients n'avaient eu aucune exacerbation de l'asthme au cours de l'année précédente. Tous les patients étaient traités pour leur asthme, parmi eux 72% étaient traités par une dose faible inhalée de CSI/LABA principalement tandis que 27% étaient traités par des doses moyenne ou forte de CSI en monothérapie.

Le score ACQ-7 était en moyenne de 2,3 à l'inclusion.

Les valeurs de VEMS comptant pour l'éligibilité des patients à la sélection étaient en moyenne de 72,7% de la valeur théorique.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à la randomisation – Population randomisée – Etude PALLADIUM

	IND/MF150/320 N=445	IND/MF 150/160 N=439	MF 800 N=442	MF 400 N=444	SAL/FLU 50/500x2 N=446	Total N=2 216
Age, ans						
N	445	439	442	444	446	2 216
Moyenne (Ecart-type)	47,1 (14,56)	47,4 (14,76)	47,5 (14,99)	48,7 (14,98)	48,9 (14,59)	47,9 (14,78)
Groupes d'âge en années, n (%)						
12-17	22 (4,9)	20 (4,6)	21 (4,8)	22 (5,0)	22 (4,9)	107 (4,8)
18-64	369 (82,9)	355 (80,9)	369 (83,5)	354 (79,7)	365 (81,8)	1812 (81,8)
≥ 65	54 (12,1)	64 (14,6)	52 (11,8)	68 (15,3)	59 (13,2)	297 (13,4)
Genre, n (%)						
Homme	183 (41,1)	186 (42,4)	192 (43,4)	172 (38,7)	190 (42,6)	923 (41,7)
Ethnie, n (%)						
Caucasien	313 (70,3)	311 (70,8)	318 (71,9)	312 (70,3)	305 (68,4)	1 559 (70,4)
Asiatique	97 (21,8)	98 (22,3)	98 (22,2)	98 (22,1)	102 (22,9)	493 (22,2)
Natif américain	13 (2,9)	14 (3,2)	11 (2,5)	18 (4,1)	12 (2,7)	68 (3,1)
Nombre d'exacerbation de l'asthme dans les 12 mois précédents le début de l'étude ayant nécessité un traitement, (%)						
0	305 (68,5)	310 (70,6)	309 (69,9)	314 (70,7)	301 (67,5)	1 539 (69,4)
1	114 (25,6)	103 (23,5)	106 (24,0)	103 (23,2)	108 (24,2)	534 (24,1)
>1	26 (5,8)	26 (5,9)	27 (6,1)	27 (6,1)	37 (8,3)	143 (6,5)
Score ACQ-7 à l'inclusion						
n	444	439	442	443	446	2 214
Moyenne (ET)	2,28 (0,498)	2,29 (0,463)	2,29 (0,474)	2,30 (0,462)	2,33 (0,476)	2,30 (0,475)
Traitements précédents de l'asthme, n (%)						
CSI faible dose	1 (0,2)	7 (1,6)	1 (0,2)	3 (0,7)	4 (0,9)	16 (0,7)
CSI dose moyenne	75 (16,9)	95 (21,6)	96 (21,7)	84 (18,9)	92 (20,6)	442 (19,9)
CSI dose forte	32 (7,2)	24 (5,5)	34 (7,7)	33 (7,4)	31 (7,0)	154 (6,9)
CSI/LABA faible dose	316 (71,0)	299 (68,1)	299 (67,6)	308 (69,4)	302 (67,7)	1 524 (68,8)
CSI/LABA autre que faible dose	18 (4,0)	10 (2,3)	8 (1,8)	14 (3,2)	15 (3,4)	65 (2,9)
Manquant	3 (0,7)	4 (0,9)	4 (0,9)	2 (0,5)	2 (0,4)	15 (0,7)
VEMS (L) pré-bronchodilatateur à la sélection (Visite 101)						
Moyenne (ET)	2,054 (0,6020)	2,049 (0,5399)	2,049 (0,5757)	2,006 (0,5909)	1,976 (0,5561)	2,027 (0,5738)
VEMS pré-bronchodilatateur (% prédit de VEMS) à l'inclusion (Visite 102)						
Moyenne (ET)	67,3 (8,64)	67,3 (8,27)	67,6 (8,66)	67,4 (8,64)	66,8 (8,98)	67,3 (8,64)

► Critères de jugement principal (analyse principale)

Après 26 semaines de traitement, le VEMS résiduel a été amélioré de 286 mL ($\pm 16,0$) avec IND/MF 150/160 μg et de 75 mL ($\pm 16,2$) avec MF 400 μg , soit une différence statistiquement significative de 211 mL (IC95% [167 ; 255], $p < 0,001$) (Tableau 2).

Il a été amélioré de 281 mL ($\pm 15,9$) avec IND/MF 150/320 μg et de 149 mL ($\pm 16,2$) avec MF 800 μg soit une différence statistiquement significative de 132 mL (IC95% [88 ; 176], $p < 0,001$).

La supériorité statistique de l'association IND/MF à moyenne et forte doses comparativement aux doses correspondantes de MF a donc été démontrée sur le VEMS résiduel à 26 semaines.

Tableau 2 : Critère de jugement principal (VEMS résiduel entre l'inclusion et la semaine 26 de l'étude) et analyse secondaire complémentaire de non-infériorité – Population FAS – Etude PALLADIUM

	IND/MF 150/320 N=395	IND/MF 150/160 N=389	MF 800 N=372	MF 400 N=376	SAL/FLU 50/500 N=391
Variation du VEMS résiduel (L) à 26 semaines par rapport à l'inclusion					
N	395	389	372	376	391
A l'inclusion	2,129	2,124	2,129	2,111	2,024
Moyenne (ET)	(0,633)	(0,5605)	(0,6002)	(0,6353)	(0,5781)
A 26 semaines	2,423	2,417	2,275	2,187	2,266
Moyenne (ET)	(0,7554)	(0,7253)	(0,7270)	(0,7177)	(0,7063)
Différence en valeur absolue	0,294	0,293	0,146	0,077	0,241
Moyenne (ET)	(0,3480)	(0,3941)	(0,3618)	(0,3686)	(0,3500)
Différence des moindres carrés	0,281	0,286	0,149	0,075	0,245
Moyenne (ES)	(0,0159)	(0,0160)	(0,0162)	(0,0162)	(0,0160)
Différence par rapport à MF					
Différence IND/MF 150/160 versus MF400				0,211	
IC95%				[0,167 ; 0,255]	
p				p<0,001	
Différence IND/MF 150/320 versus MF800				0,132	
IC95%				[0,088 ; 0,176]	
p				p<0,001	
Différence par rapport à SAL/FLU					
Différence IND/MF 150/320 versus SAL/FLU 50/500				0,036	
IC95%				[-0,007 ; 0,080]	

ES = erreur standard; ET = Ecart-type

► Critère de jugement secondaire hiérarchisé

Score ACQ-7 après 26 semaines de traitement (doses combinées)

Après 26 semaines de traitement, le score ACQ-7 a été amélioré de -1,033 (\pm 0,0273) point avec IND/MF (doses combinées) versus -0,824 (\pm 0,0277) point avec MF (doses combinées) soit une différence statistiquement significative de -0,209 point (IC95% [-0,270 ; -0,149], p<0,001).

Cette différence est observée lors des premières semaines de l'étude, et est restée stable par la suite (voir figure 2).

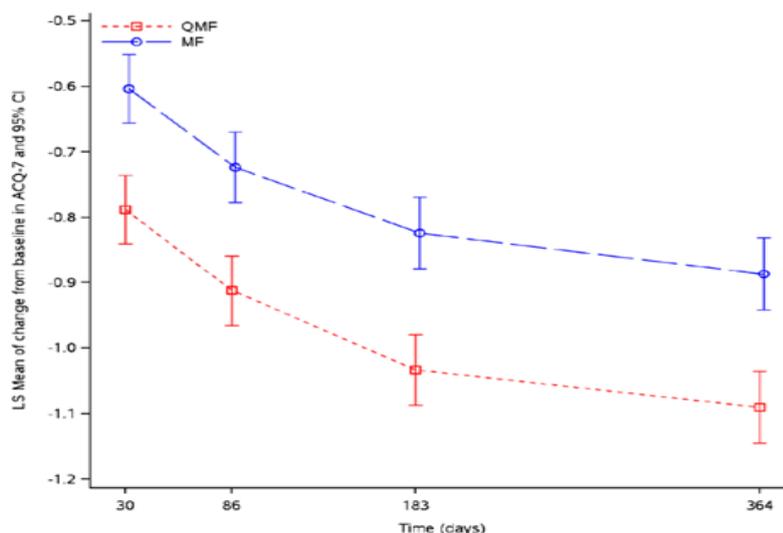


Figure 2 : Variation du score ACQ-7 entre l'inclusion et la semaine 26 des doses combinées

► Critères de jugement secondaires sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de gestion du risque alpha, les résultats concernant les patients avec exacerbations sont présentés uniquement à titre informatif (Tableau 3).

Tableau 3 : Nombre de patients avec exacerbations – Population FAS – étude PALLADIUM

	IND/MF 150/320 (N=443)	IND/MF 150/160 (N=437)	MF 800 (N=440)	MF 400 (N=443)
Nombre de patients avec exacerbation				
Sévère n (%)	31 (7,0)	42 (9,6)	63 (14,3)	81 (18,3)
Modérée n (%)	29 (6,5)	35 (8,0)	56 (12,7)	64 (14,4)
Faible n (%)	53 (12,0)	50 (11,4)	71 (16,1)	83 (18,7)

► Analyse de non-infériorité (analyse complémentaire)

Après 26 semaines, le VEMS résiduel a été de 281 mL ($\pm 15,9$) avec IND/MF 150/320 μg et de 245 mL ($\pm 16,0$) avec SAL/FLU 50/500 μg , soit une différence de 36 mL (IC95% [-7 ; 80]).

Il est noté que la borne inférieure de l'IC95% était supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de -90 mL. Cependant ce résultat est à prendre avec précaution compte tenu de l'absence d'ajustement du risque alpha lié à la multiplicité des tests (cf. EPAR).

7.1.2 Etude QUARTZ

Référence	Etude QUARTZ
Clinicaltrials.gov	NCT02892344
Objectif principal	Démontrer la supériorité de l'association fixe acétate d'indacatérol /furoate de mométasone (IND/MF) 150/80 μg , une prise quotidienne par voie inhalée le soir, par rapport au furoate de mométasone (MF) 200 μg , en une prise quotidienne par voie inhalée le soir sur le VEMS résiduel à 12 semaines de traitement chez les adultes et les adolescents
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, d'une durée de 12 semaines, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, double-placebo et en groupes parallèles. La randomisation était stratifiée selon l'âge des patients (≥ 12 ans à < 18 ans et ≥ 18 ans) et selon leur origine géographique (Europe de l'est, de l'ouest, Inde, Japon, Asie (autre que l'Inde et le Japon), et reste du monde).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 17 mars 2017 (première visite du premier patient) Fin de l'étude : 30 novembre 2018 (dernière visite du dernier patient) Etude conduite dans 126 centres dans 22 pays (aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Adolescents âgés de ≥ 12 ans à < 18 ans et adultes âgés de ≥ 18 ans à ≤ 75 ans - Diagnostic d'asthme depuis au moins 3 mois avant la sélection - Traitement par une faible dose de CSI, associée ou non à un autre traitement (LABA, antagoniste des récepteurs aux leucotriènes (LTRA)), à dose stable pendant au moins un mois avant la sélection - Les patients devaient être symptomatiques malgré leur traitement : <ul style="list-style-type: none"> o Patients adultes : score ACQ-7 $\geq 1,5$ à la fin de la période de sélection (Visite 101) et à la fin de la période de run-in (visite 102). o Patients adolescents : <ul style="list-style-type: none"> • s'ils étaient traités par une faible dose de CSI, score ACQ-7 $\geq 1,5$ à la visite 101 (sélection) et à la visite 102 (à la fin de la phase de run-in) • s'ils étaient traités par une association CSI/LABA à faible dose, ACQ-7 ≥ 1 à la visite 101 (sélection) et $\geq 1,5$ à la visite 102 (à la fin de la phase de run-in) - VEMS pré-bronchodilatateur $\geq 60\%$ et $< 90\%$ de la valeur de référence selon les critères ATS/ERS après l'arrêt des bronchodilatateurs entre les visites 101 et 102 - Réversibilité démontrée selon les critères ATS/ERS : augmentation du VEMS de $\geq 12\%$ et ≥ 200 mL dans les 15 à 30 minutes suivant l'administration de 400 μg de salbutamol (ou dose équivalente)
Principaux critères de non-inclusion	- Tabagisme (en cours au moment de la sélection et antérieur).

	<ul style="list-style-type: none"> - Patients atteints d'une maladie cardiaque importante et ceux présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT. - Patients atteints de BPCO.
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Le schéma de l'étude QUARTZ est divisé en quatre périodes principales :</p> <ul style="list-style-type: none"> Période de sélection (2 sem.) : De la visite 1 (J-35 à J-21) à la visite 101 (J-21 à J-1). Période de Run-in (3 sem.) : De la visite 101 à la visite 102 (Fin du Run-in). Période de traitement (12 sem.) : De la visite 102 (Randomisation) à la visite 204 (Fin de l'étude). Période de suivi (30 jours) : De la visite 204 à la visite 301. <p>Les interventions de secours disponibles sont indiquées par une barre horizontale sous le schéma, couvrant toute la durée de l'étude.</p> <p>Les traitements étudiés sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> Groupe de traitement : IND/MF 150/80 µg 1/j via Breezhaler® (et placebo de MF 200 µg 1/j via Twisthaler®). Groupe comparateur : MF 200 µg 1/j via Twisthaler® (et placebo de IND/MF 150/80 µg 1/j via Breezhaler®).
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Au début de la période de traitement, les patients ont été randomisés dans l'un des 2 groupes suivants (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir en double aveugle, double placebo :</p> <p><u>Groupe de traitement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - IND/MF 150/80 µg (faible dose) une fois par jour via le dispositif Breezhaler (le soir) + placebo de MF 200 µg via le dispositif Twisthaler (le soir) <p><u>Groupe comparateur :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - MF 200 µg (faible dose) une fois par jour via le dispositif Twisthaler (le soir) + un placebo de IND/MF 150/80 µg via le dispositif Breezhaler (le soir).
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Variation du VEMS résiduel à 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion.</p>
<p>Critère de jugement secondaires</p>	<p>Critère secondaire hiérarchisé : Variation du score ACQ-7 à 12 semaines par rapport à l'inclusion.</p> <p>Les autres critères secondaires n'ont pas été hiérarchisés. Ils ont concerné la fonction pulmonaire (6 critères), les symptômes et contrôle de l'asthme (6 critères), les exacerbations (4 critères), la qualité de vie (1 critère) et la tolérance. En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests les résultats ils ne sont donc pas présentés excepté pour les exacerbations.</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon était basé sur la comparaison entre les groupes IND/MF et MF au regard du critère de jugement principal (variation du</p>

Figure 3 : Schéma de l'étude QUARTZ

L'étude s'est déroulée en 4 périodes :

- Période de sélection de 2 semaines entre la visite 1 et la visite 101. La période de sélection était utilisée pour garantir l'élimination des précédents traitements de l'asthme (wash-out). Tous les patients ont reçu en traitement de secours du salbutamol/albutérol à utiliser tout au long de l'étude à la visite 1.
- Période de run-in de 3 semaines entre la visite 101 et la visite 102 au cours de laquelle tous les patients ont reçu en ouvert du propionate de fluticasone faible dose 100 µg deux fois par jour jusqu'à la visite 102.
- Période de traitement de 12 semaines. Durant cette période, les patients étaient randomisés en 2 groupes de traitement.
- Période de suivi de 30 jours après le dernier traitement reçu.

	<p>VEMS résiduel à 12 semaines de traitement) et du critère de jugement secondaire hiérarchisé (variation du score ACQ-7 à 12 semaines de traitement).</p> <p>Le calcul de la taille de l'échantillon incluait :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour le critère de jugement principal (variation du VEMS à 12 semaines de traitement) une puissance d'au moins 90% avec une différence de traitement de 100 mL en assumant un écart-type de 380 mL ; - Pour le critère de jugement secondaire hiérarchisé (variation du score ACQ-7 à 12 semaines de traitement) une puissance d'au moins 75% (avec ajustement de la multiplicité des tests) avec une différence de traitement de 0,18 en assumant un écart-type de 0,80. <p>Sur la base de ces éléments, en faisant l'hypothèse d'un taux d'abandon de 10%, l'inclusion de 750 patients (soit 375 patients par groupe) devait permettre d'atteindre une puissance de 93% pour le critère de jugement principal et de 77% pour le critère de jugement secondaire hiérarchisé avec un ajustement de la multiplicité des tests.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse du critère de jugement principal</u> La comparaison entre IND/MF 150/80 µg et MF 200 µg a été évaluée en testant l'hypothèse nulle (H0) et l'hypothèse alternative (Ha) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - H0 : à 12 semaines, le VEMS résiduel dans le groupe IND/MF est comparable au VEMS résiduel dans le groupe MF - Ha : à 12 semaines, le VEMS résiduel dans le groupe IND/MF n'est pas comparable au VEMS résiduel dans le groupe MF <p>Le critère de jugement principal était analysé à l'aide d'un modèle mixte pour des mesures répétées (MMMR) sur la population totale d'analyse (Full analysis set (FAS)).</p> <p><u>Analyses complémentaires</u> Une analyse complémentaire sur les populations PP et FAS utilisant le même modèle MMMR que celui de l'analyse principale, était réalisée.</p> <p><u>Analyse du critère de jugement secondaire hiérarchisé (ACQ-7 à 12 semaines)</u> Le critère de jugement secondaire hiérarchisé a été analysé à l'aide du même modèle MMMR sur la population totale d'analyse (FAS).</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - La population totale d'analyse (FAS) : patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement. Suivant le principe d'intention de traiter, les patients étaient analysés selon le traitement attribué lors de la randomisation. Cette population a été utilisée pour l'analyse des variables d'efficacité. - La population de tolérance : patients ayant reçu au moins une dose de traitement incluant aussi les patients non-randomisés ayant reçu un traitement par erreur. Les patients étaient analysés selon le traitement reçu. Si les patients ont changé de groupe de traitement durant l'étude, ils étaient analysés selon le traitement reçu initialement.

Résultats :

▶ Effectifs

Au total, 1 362 patients ont été sélectionnés, parmi lesquels 802 ont été randomisés dans l'étude QUARTZ :

- 398 patients ont reçu IND/MF 150/80 µg, une fois par jour,
- 404 patients ont reçu MF 200 µg, une fois par jour.

Parmi ces patients, 768 patients (95,8%) ont terminé l'étude, et 27 l'ont arrêtée prématurément, en raison d'un événement indésirable (n=13), par décision du patient (n=9), par décision du médecin (n=4) ou pour perte de vue du patient (n=1).

Enfin, 7 patients ont été randomisés mais non traités. Ces patients n'ont pas été inclus dans les populations d'analyse d'efficacité et de tolérance.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients étaient homogènes entre les 2 groupes de traitement en termes d'âge, de genre, d'ethnie, de taille, de poids et d'indice de masse corporelle (IMC) (Tableau 4).

L'âge moyen était de 45,6 ans et les adolescents représentaient 8% de la population (n=64). La majorité des patients randomisés était des femmes (60,8%).

Les caractéristiques de la maladie étaient également homogènes entre les 2 groupes de traitement. L'ancienneté de l'asthme était en moyenne de 14,0 ans. A l'inclusion, le score ACQ-7 était en moyenne de 2,27 et la valeur du VEMS correspondait à 72,7% de la valeur théorique. Environ 80 % des patients n'avaient eu aucune exacerbation de l'asthme au cours de l'année précédente.

Tous les patients étaient traités pour leur asthme, parmi eux 56% était traités par une dose faible de CSI/LABA tandis que 43% étaient traités par des faibles doses de CSI en monothérapie.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion – Population randomisée – Etude QUARTZ

	Groupe IND/MF 150/80 (N = 398)	Groupe MF 200 (N = 404)	Total (N = 802)
Age, ans			
Moyenne	46,1	45,1	45,6
Ecart-type	16,26	16,27	16,26
Groupes d'âge n (%)			
12-17	31 (7,8)	33 (8,2)	64 (8,0)
≥ 18	367 (92,2)	371 (91,8)	738 (92,0)
Genre n (%)			
Masculin	151 (37,9)	163 (40,3)	314 (39,2)
Nombre d'exacerbations nécessitant un traitement dans les 12 mois précédant le début de l'étude			
0	324 (81,4)	319 (79,0)	643 (80,2)
1	70 (17,6)	74 (18,3)	144 (18,0)
>1	3 (0,8)	10 (2,5)	13 (1,6)
Manquant	1 (0,3)	1 (0,2)	2 (0,2)
Score ACQ-7 à l'inclusion			
Moyenne (ET)	2,24 (0,395)	2,30 (0,389)	2,27 (0,393)
Traitement de l'asthme avant l'étude, n (%)			
CSI faible dose	177 (44,5)	167 (41,3)	344 (42,9)
CSI autre que faible dose	1 (0,3)	0	1 (0,1)
CSI/LABA faible dose	217 (54,5)	232 (57,4)	449 (56,0)
CSI/LABA autre que faible dose	3 (0,8)	0	3 (0,4)
Manquant	0	5 (1,2)	5 (0,6)
VEMS (% de la valeur théorique) à la visite 101 avant la prise de bronchodilatateur			
Moyenne (ET)	73,3 (7,57)	72,2 (7,63)	72,7 (7,61)

► Critères de jugement principal

La fonction pulmonaire, mesurée par le VEMS résiduel à 12 semaines, était améliorée de 238 mL (\pm 282,8) dans le groupe IND/MF 150/80 μ g versus 50 mL (\pm 269,7) dans le groupe MF 200 μ g, soit une différence statistiquement significative de 182 mL (IC95% [148 ; 217], $p < 0,001$) entre les 2 groupes de traitement (Tableau 5)

La supériorité de l'association IND/MF 150/80 μ g par rapport au MF 200 μ g a donc été démontrée statistiquement sur le VEMS résiduel à 12 semaines.

Tableau 5 : Critère de jugement principal : VEMS résiduel entre l'inclusion et la semaine 12 de l'étude – Population FAS – Etude QUARTZ

	IND/MF 150/80	MF 200
Variation du VEMS résiduel (L) à 12 semaines par rapport à l'inclusion		
N	377	376
A l'inclusion	2,346 (0,6607)	2,326 (0,6318)
A 12 semaines	2,584 (0,7650)	2,376 (0,7105)
Différence en valeur absolue Moyenne (ET)	0,238 (0,2828)	0,050 (0,2697)
Différence des moindres carrés Moyenne (ES)	0,2346 (0,0134)	0,051 (0,0134)
Différence des moindres carrés IND/MF 150/80 versus MF200 - Moyenne IC95% p	0,182 [0,148 ; 0,217] p<0,001	

ES = erreur standard ; ET = Ecart-type

► Critère de jugement secondaire hiérarchisé

Score ACQ-7 après 12 semaines de traitement

Le contrôle de l'asthme, mesuré par le score ACQ-7, a été amélioré de - 0,914 (\pm 0,6274) point dans le bras IND/MF 150/80 μ g et de - 0,712 (\pm 0,5806) point dans le bras MF 200 μ g après 12 semaines de traitement soit une différence statistiquement significative de - 0,218 point (IC95% [- 0,293 ; - 0,143], p<0,001) entre les deux bras de traitement (Tableau 6).

Tableau 6 : Variation du score ACQ-7 à 12 semaines - Population FAS - Etude QUARTZ

	IND/MF 150/80	MF 200
Variation du score ACQ-7 à 12 semaines par rapport à l'inclusion		
N	375	370
A l'inclusion	2,249 (0,3873)	2,292 (0,3832)
A 12 semaines	1,335 (0,6437)	1,580 (0,6409)
Différence en valeur absolue Moyenne (ET)	-0,914 (0,6274)	-0,712 (0,5806)
Différence des moindres carrés - Moyenne (ES)	-0,947 (0,0411)	-0,730 (0,0411)
Différence IND/MF 150/80 versus MF200 IC95% p	-0,218 [-0,293 ; -0,143] p<0,001	

► Critères de jugement secondaires sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de gestion du risque alpha, les résultats concernant les patients avec exacerbations à la semaine 52 sont présentés uniquement à titre informatif (Tableau 7).

Tableau 7 : Nombre de patients avec exacerbations – Population FAS - Etude QUARTZ

	IND/MF 150/80 (N=395)	MF200 (N=399)
Nombre de patients avec exacerbation		
Sévère n (%)	3 (0,8)	11 (2,8)
Modérée n (%)	7 (1,8)	23 (5,8)
Faible n (%)	11 (2,8)	29 (7,3)

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études PALLADIUM et QUARTZ dans des analyses exploratoires sur des critères secondaires non hiérarchisés à l'aide du questionnaire Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ).

En l'absence de gestion du risque alpha et de la multiplicité des tests, ces résultats sont uniquement de nature exploratoire.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

Etude PALLADIUM

► Exposition au traitement des patients

Au total, 2 207 patients ont été inclus dans l'analyse de tolérance de l'étude PALLADIUM et répartis dans les différents groupes de traitement.

► Evénements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés

Les EI les plus fréquemment observés ont été par classe de systèmes-organes (SOC). Les SOC les plus fréquemment rapportés étaient les infections, et affections respiratoires, thoraciques et médiastinales. Les événements indésirables dans les autres SOC étaient généralement comparables entre les groupes de traitement.

Les cinq EI les plus fréquemment rapportés étaient : exacerbation de l'asthme, rhinopharyngite, céphalées, infections des voies respiratoires supérieures et bronchite.

L'incidence globale des EI était moins élevée dans le groupe IND/MF à forte dose que dans les autres groupes de traitement.

► Décès

Aucun décès n'a été rapporté dans le groupe IND/MF.

Un décès a été rapporté (comme évolution d'une exacerbation de l'asthme) chez un adolescent du groupe MF 400 µg (au 314^{ème} jour de l'étude). L'investigateur a rapporté ce décès comme lié à l'état asthmatique du patient. Un comité indépendant d'évaluation a déterminé la cause du décès comme étant une exacerbation de l'asthme. Un autre patient est décédé à plus de 30 jours après la dernière dose de traitement à l'étude (MF forte dose) en raison d'une insuffisance cardio-pulmonaire. Pour ces deux décès, aucune relation de causalité n'a pu être établie avec le traitement à l'étude d'après l'évaluation de l'investigateur.

► Autres événements indésirables graves (EIG)

Globalement, l'incidence des EIG a varié de 5 à 8% par groupe. Les EIG les plus fréquemment rapportés ont concerné notamment l'asthme (exacerbation) et les pneumonies.

Par ailleurs, un infarctus du myocarde a été rapporté chez 3 patients, dont 2 patients du groupe IND/MF à dose forte et un patient du groupe SAL/FLU 50/500 µg. Deux patients ont rapporté une fibrillation auriculaire : un patient dans le groupe MF à dose élevée et l'autre dans le groupe SAL/FLU.

► Evénements indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement

Les EI ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement ont varié de 0,7% à 4% par groupe. L'EI ayant entraîné le plus fréquemment un arrêt définitif du traitement à l'étude a été l'asthme (exacerbation).

Etude QUARTZ

► Exposition au traitement des patients

Au total, 795 patients ont été inclus dans l'analyse de tolérance et répartis dans les différents groupes de traitement.

► Événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés

Les EI les plus fréquemment observés ont été par classe de systèmes-organes (SOC). Les SOC les plus fréquemment rapportés étaient les infections et les infestations, et affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.

Les EI les plus fréquemment rapportés étaient l'exacerbation de l'asthme et les rhinopharyngites.

► Décès

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

► Autres événements indésirables graves (EIG)

L'incidence des EIG a varié de 1,3% dans le groupe IND/MF et 1,8% dans le groupe MF200.

Les EIG les plus fréquemment rapportés appartenaient à la SOC infections et infestations.

► Événements indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement

Au total, 4 patients dans le groupe IND/MF et 8 patients dans le groupe MF200 ont arrêté définitivement le traitement de l'étude en raison d'un EI.

A l'exception des 4 patients (1,0%) ayant eu des exacerbations de l'asthme dans le groupe MF200, tous les autres EI entraînant un arrêt définitif du traitement étaient des événements se produisant chez un seul patient chacun.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR d'ATECTURA BREEZHALER (version 1.3 du 23 mars 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Aucun
Risques importants potentiels	- Evénements cardio-vasculaires graves incluant: cardiopathie ischémique, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque ; fibrillation auriculaire, tachyarythmie, arythmies cardiaques, événements cérébro-vasculaires
Informations manquantes	- Aucune

7.3.3 Données issues des PSUR

Aucun rapport périodique de sécurité (PSUR) n'a été élaboré à ce jour.

7.3.4 Données issues du RCP

« Synthèse du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents ont été l'asthme (exacerbation) (26,9 %), la rhinopharyngite (12,9 %), les infections des voies respiratoires hautes (5,9 %), et les céphalées (5,8 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes selon la classification MedDRA (Tableau ci-dessous). La fréquence des effets indésirables est basée sur l'étude PALLADIUM. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est basée sur la classification suivante (CIOMS III) : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau des Effets indésirables

Classe de systèmes organes	Effets indésirables	Catégorie de fréquence de survenue
Infections	Rhinopharyngite	Très fréquent
	Infections des voies respiratoires hautes	Fréquent
	Candidose*1	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité*2	Fréquent
	Angioœdème*3	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie*4	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées*5	Fréquent
Affections oculaires	Vision trouble	Peu fréquent
	Cataracte*6	Peu fréquent
Affections cardiaques	Tachycardie*7	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Asthme (exacerbation)	Très fréquent
	Douleur oropharyngée*8	Fréquent
	Dysphonie	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée*9	Peu fréquent
	Prurit*10	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur musculo-squelettique*11	Fréquent
	Contractions musculaires	Peu fréquent
<p>* Représente un groupe de termes préférentiels (PT) :</p> <p>1 Candidose buccale, candidose oropharyngée.</p> <p>2 Éruption médicamenteuse, hypersensibilité médicamenteuse, hypersensibilité, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée prurigineuse, urticaire.</p> <p>3 Œdème allergique, angioœdème, gonflement périorbitaire, gonflement des paupières.</p> <p>4 Augmentation de la glycémie, hyperglycémie.</p> <p>5 Céphalées, céphalées de tension.</p> <p>6 Cataracte, cataracte corticale.</p> <p>7 Augmentation de la fréquence cardiaque, tachycardie, tachycardie sinusale, tachycardie supraventriculaire.</p> <p>8 Douleur buccale, gêne oropharyngée, douleur oropharyngée, irritation de la gorge, odynophagie.</p> <p>9 Éruption médicamenteuse, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée prurigineuse.</p> <p>10 Prurit anal, prurit oculaire, prurit nasal, prurit, prurit génital.</p> <p>11 Dorsalgie, douleur musculo-squelettique, myalgie, cervicalgie, douleur thoracique musculo-squelettique.</p>		

07.4 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription d'ATECTURA BREEZHALER, association fixe d'acétate d'indacatérol et de furoate de mométasone (IND/MF) sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus insuffisamment contrôlés par la prise d'un corticoïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de courte durée d'action inhalé.

L'efficacité et la tolérance de l'association acétate d'indacatérol/furoate de mométasone (IND/MF) ont été évaluées chez des patients adolescents (âgés de 12 à 18 ans) et adultes atteints d'un asthme modéré à sévère non contrôlé (ACQ-7 >1,5) malgré un traitement par CSI à faible, moyenne ou forte dose ou par une association de CSI/LABA à faible dose.

L'efficacité et la tolérance de l'association acétate d'indacatérol/furoate de mométasone (IND/MF) ont été évaluées au cours de deux études cliniques de phase III. Il convient de noter que dans ces 2 études, une majorité de patients étaient traités avant leur inclusion, par une association de CSI/LABA, et que pendant une période de 2 à 3 semaines, leur traitement a été ajusté à la baisse en retirant chez des patients symptomatiques la partie LABA de leur traitement inhalé, pouvant de ce fait favoriser l'expression de leurs symptômes.

► Efficacité

Pour les moyenne et forte doses (IND/MF 150/160 µg et 150/320 µg), l'étude PALLADIUM d'une durée de 52 semaines a démontré la supériorité de l'association fixe LABA/CSI, IND/MF à moyenne et forte doses par rapport au corticoïde inhalé, furoate de mométasone (MF) seul à moyenne et forte doses, sur la variation du VEMS résiduel après 26 semaines de traitement (critère de jugement principal). La différence de 211 mL est statistiquement significative et cliniquement pertinente (IC95% [167 ; 255], $p < 0,001$) pour la comparaison des doses moyennes (IND/MF 150/160 µg versus MF 400 µg).

Pour les doses fortes (IND/MF 150/320 µg versus MF 800 µg), la différence entre les groupes a été de 132 mL (IC95% [88 ; 176], $p < 0,001$). La pertinence clinique de cette différence est limitée car elle n'atteint pas le seuil de 200 mL, considéré cliniquement pertinente^{9,10}.

En ce qui concerne le contrôle de l'asthme évalué par l'ACQ-7 à 26 semaines (critère de jugement secondaire hiérarchisé), la différence observée n'est pas cliniquement pertinente (amélioration du score ACQ-7 à 26 semaines de -0,209 points (IC95% [-0,270 ; -0,149], $p < 0,001$), alors que le seuil de pertinence clinique est de 0,5 point. De plus, ces comparaisons ont été réalisées sur les doses combinées (doses moyenne et forte).

Une analyse secondaire complémentaire a évalué la non-infériorité de IND/MF à forte dose par rapport à l'association xinafoate de salmétérol/propionate de fluticasone (SAL/FLU) à forte dose sur le VEMS résiduel à 26 semaines. Les résultats ont montré une différence de 36 mL supérieure au seuil de non-infériorité de -90 mL. Cependant ces résultats sont à prendre avec précaution en raison de l'absence d'ajustement du risque alpha lié à la multiplicité des tests.

Pour la faible dose (IND/MF 150/80 µg), l'étude QUARTZ d'une durée de 12 semaines a démontré la supériorité de l'association fixe IND/MF à faible dose par rapport au furoate de mométasone (MF) seul à faible dose sur la variation du VEMS résiduel après 12 semaines de traitement (critère de jugement principal) avec une différence statistiquement significative de 182 mL (IC95% [148 ; 217], $p < 0,001$) avec IND/MF 150/80 µg versus MF 200 µg. Cette valeur est à mettre en regard du seuil de pertinence clinique de 200 mL.

Dans cette étude, la différence entre les 2 groupes sur l'amélioration du score de contrôle de l'asthme l'ACQ-7 à 12 semaines (critère de jugement secondaire hiérarchisé) a été de -0,218 point (IC95% [-0,293 ; -0,143], $p < 0,001$). Cette différence est inférieure au seuil cliniquement pertinent de 0,5 point.

Concernant la qualité de vie, comme pour les données concernant les exacerbations, aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole, les résultats sont de nature exploratoire. Compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

► Tolérance

Dans l'étude PALLADIUM, les résultats de tolérance de l'association fixe IND/MF à moyenne et forte dose étaient comparables à ceux du MF à moyenne et forte dose et à ceux du traitement SAL/FLU dont le profil de tolérance est bien établi. Aucun risque supplémentaire n'a été mis en évidence du fait de l'ajout de l'indacatérol au CSI à dose moyenne et forte. L'EI le plus fréquemment rapporté était l'asthme (exacerbation) et la majorité des EI était de sévérité faible à modérée.

Dans l'étude QUARTZ, les résultats de tolérance de l'association fixe IND/MF à faible dose étaient comparables à ceux du MF à faible dose. L'EI le plus fréquemment rapporté était l'asthme (exacerbation) et la rhinopharyngite. La majorité des EI était d'intensité faible à modérée dans les deux groupes de traitement et du même ordre dans les deux groupes.

⁹ Tepper RS, Wise RS, Covar R, Irvin CG, Kerckmar CM, Kraft M, et al. Asthma outcomes: pulmonary physiology. The Journal of allergy and clinical immunology. 2012;129(S3):S65-87.

¹⁰ Santanello NC et al. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial Eur Resp Journal.1999;14:23-27.

► Discussion

Les études PALLADIUM et QUARTZ ont montré que l'ajout de l'indacatérol (LABA) à une corticothérapie inhalée améliore la fonction respiratoire, évaluée par le VEMS résiduel après 26 ou 12 semaines de traitement, comparativement à la poursuite d'une monothérapie par MF. Cependant l'amélioration observée n'atteint une valeur cliniquement pertinente que pour les doses moyennes de corticoïde.

Par ailleurs, l'ajout du LABA au CSI n'améliore le contrôle de l'asthme que de manière modeste, avec des valeurs inférieures au seuil considéré comme cliniquement pertinent.

L'évaluation de la non-infériorité de IND/MF à forte dose (150/320 µg) par rapport au SAL/FLU à forte dose (50/500 µg) sur un critère uniquement fonctionnel (VEMS à 26 semaines), a été réalisée dans une analyse secondaire complémentaire, sans ajustement du risque alpha, donc sans robustesse méthodologique.

Par ailleurs, selon les recommandations européennes d'évaluation des médicaments dans le traitement de l'asthme¹¹, la seule mesure des paramètres de la fonction respiratoire est considérée comme insuffisante pour l'évaluation de l'effet thérapeutique. Le contrôle de l'asthme (évalué sur l'ACQ-7) a été un critère de jugement secondaire hiérarchisé. Dans les 2 études, une différence statistiquement significative a été observée entre les groupes sur ce critère, mais cette différence n'est pas cliniquement pertinente.

L'évaluation du profil de tolérance d'ATECTURA BREEZHALER au cours de ces 2 études n'a pas mis en évidence de nouveau risque par rapport aux risques connus de ses deux principes actifs et a été comparable au profil de tolérance observé pour ses deux principes actifs en monothérapie.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact d'ATECTURA BREEZHALER sur la morbi-mortalité ni la qualité de vie.

Aucune étude comparative de supériorité versus une autre association CSI/LBA n'est disponible.

En conséquence, ATECTURA BREEZHALER apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert.

07.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Des études cliniques sont planifiées (mais non encore débutées) pour le développement d'ATECTURA BREEZHALER en pédiatrie chez les enfants âgés de 6 à moins de 12 ans dans le cadre du PIP.

Un nouveau dosage pour l'utilisation en pédiatrie va être testé dans un programme de développement clinique.

Une nouvelle présentation associée à un capteur électronique est également à l'étude. Ce capteur électronique sera à fixer sur la base de l'inhalateur et à utiliser avec une application dédiée sur le téléphone portable du patient. Le capteur permettra de confirmer que le patient a utilisé l'inhalateur.

7.5.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

¹¹ EMA.2015. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma CHMP/EWP/2922/01 Rev.1

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif principal de la prise en charge pharmacologique de l'asthme chez les adultes et les adolescents réside dans le maintien durable d'un contrôle de la maladie, incluant la réduction des symptômes, la prévention des crises d'asthme et des exacerbations, la réduction de l'impact de la maladie sur la vie quotidienne, tout en limitant les effets indésirables dus aux traitements pharmacologiques.

La prise en charge thérapeutique repose principalement sur deux types de médicaments visant à agir sur le bronchospasme d'une part, et sur l'inflammation sous-jacente d'autre part. On distingue traditionnellement :

- les traitements de la crise : les bronchodilatateurs bêta-2 agonistes inhalés de courte durée d'action (SABA). Ces traitements ont été initialement utilisés seuls ; cependant la stratégie combinant un bêta-2 agoniste inhalé de longue durée d'action (LABA) mais de court délai d'action (formotérol) à un corticoïde inhalé est maintenant également recommandée ;
- les traitements de fond : les corticostéroïdes inhalés (CSI) en monothérapie ou en association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA). D'autres médicaments ont une place limitée, soit du fait de la modicité de leur taille d'effet (les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (montélukast), soit du fait de leur faible marge thérapeutique (la théophylline à libération prolongée). Les formes d'asthme les plus sévères peuvent nécessiter une biothérapie (en fonction du phénotype de la pathologie), et/ou une corticothérapie orale.

Cette dichotomie thérapeutique est actuellement en train de s'estomper, dans la mesure où il a été montré que le traitement de la crise par une association de formotérol (LABA) et de corticoïde inhalé permet une diminution des exacerbations sévères

La prise en charge thérapeutique est adaptée à la sévérité de la maladie. Les consensus internationaux ont individualisé 5 paliers de sévérité avec une escalade thérapeutique en cas de non-contrôle ou de contrôle partiel de l'asthme¹². La stratégie d'adaptation des traitements définie par le GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention) est synthétisée dans la Figure 4.

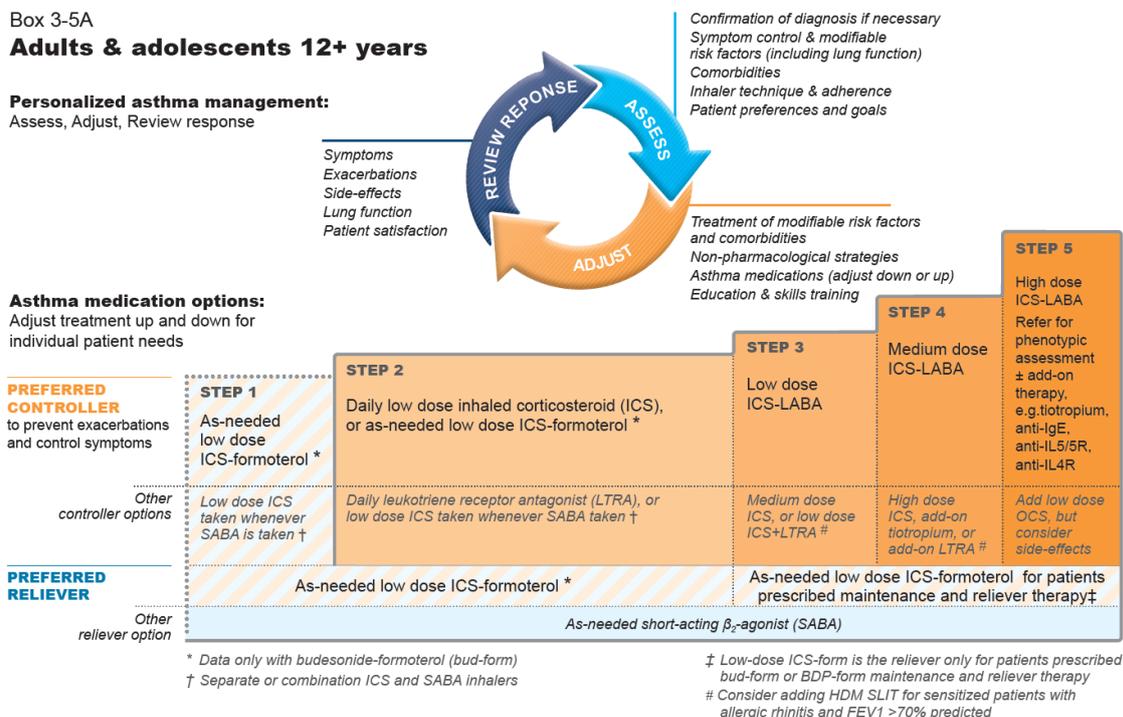


Figure 4. Stratégie thérapeutique de l'asthme (Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2020)

¹² Global Strategy for Asthma Management and Prevention, *Global Initiative for Asthma (GINA) 2020*.

L'asthme modéré correspond au palier 3 et l'asthme sévère aux paliers 4 et 5 :

- palier 3 : asthme nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose faible et de LABA (traitement de fond préférentiel) ;
- palier 4 : asthme nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose modérée et de LABA (traitement de fond préférentiel) ;
- palier 5 : asthme de palier 4 non contrôlé nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose forte et de LABA, avec au besoin l'adjonction d'un LAMA (tiotropium) ou d'un traitement biologique en fonction du phénotype de l'asthme.

Dans tous ces cas, le traitement de la crise à privilégier est celui d'une association formotérol/corticoïde inhalé de faible dose.

Avant de conclure à un asthme non contrôlé impliquant une éventuelle escalade thérapeutique, il convient d'éliminer un diagnostic différentiel, d'évaluer l'observance du traitement, de vérifier et de corriger éventuellement la technique d'inhalation, de rechercher et traiter les facteurs aggravants (tabac, allergènes domestiques, environnement professionnel...) et les pathologies associées.

Place d'ATECTURA BREEZHALER dans la stratégie thérapeutique :

ATECTURA BREEZHALER, association fixe d'un corticoïde inhalé (CSI), le furoate de mométasone et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA), l'acétate d'indacatérol, est une alternative aux autres associations fixes CSI/LABA indiquées dans le traitement continu de l'asthme chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, insuffisamment contrôlés par la prise d'un corticoïde inhalé seul en traitement de fond et du traitement de la crise par un bêta-2-agoniste inhalé de courte durée d'action. Les autres associations CSI / LABA sont indiquées, comme ATECTURA BREEZHALER, chez les patients insuffisamment contrôlés par la prise d'un CSI seul et d'un SABA. A la différence de ATECTURA BREEZHALER, elles sont également indiquées chez les patients déjà contrôlés par l'administration d'une association CSI/ LABA. ATECTURA BREEZHALER a donc un champ d'indication plus restreint que celui des autres associations CSI / LABA. Les patients non contrôlés de manière adéquate avec un CSI en traitement de fond à faible dose associé à un SABA « à la demande » ou un LABA (GINA paliers 2 et 3) peuvent être traités par :

- une association CSI/LABA (faible dose), telles que ATECTURA BREEZHALER et un SABA en cas de crise
- ou une association CSI / formotérol en traitement de fond et de la crise.

Pour les paliers 4 et 5 du GINA, l'utilisation de ATECTURA BREEZHALER (moyenne et forte doses) sera faible, dans la mesure où il s'agit d'une option non préférentielle de traitement limitée aux patients traités à ces paliers par dose moyenne ou forte de CSI seul, et non contrôlés.

Par ailleurs, l'instauration du traitement par ATECTURA BREEZHALER ne permet pas d'appliquer l'approche thérapeutique du traitement de la crise par le même dispositif que le traitement de fond.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- L'asthme entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.
- ATECTURA BREEZHALER entre dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de l'asthme.
- ATECTURA BREEZHALER est une association fixe d'un corticoïde inhalé (CSI), le furoate de mométasone et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA), l'acétate d'indacatérol. Cette association fixe a démontré sa supériorité par rapport au furoate de mométasone sur l'amélioration de la fonction pulmonaire chez des patients asthmatiques insuffisamment contrôlés par CSI. Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Les alternatives thérapeutiques représentées par les associations libres et fixes de CSI et de LABA sont nombreuses.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de l'asthme sévère,
 - de sa prévalence,
 - du besoin médical partiellement couvert par les autres associations fixes CSI/LABA,
 - de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie des patients,
 - de l'absence d'impact attendu sur l'organisation du système de soins,
- ATECTURA BREEZHALER n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ATECTURA BREEZHALER est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 65 %

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'association fixe indacatérol / furoate de mométasone (IND/MF) pour les doses de corticostéroïde inhalé faible (150/80 µg), moyenne (150/160 µg) et forte (150/320 µg) comparativement à la monothérapie par le furoate de mométasone sur la fonction pulmonaire (évalué par le VEMS résiduel à 12 et 26 semaines selon les études) ;
- de l'absence de nouveau risque identifié par rapport ceux connus avec ces deux principes actifs ;

mais prenant en compte :

- l'absence de démonstration d'une différence cliniquement pertinente sur le contrôle de l'asthme (évalué sur l'ACQ-7 à 12 et à 26 semaines selon les études) ;
- l'absence de démonstration robuste d'efficacité sur les exacerbations et la qualité de vie, critères secondaires non hiérarchisés ;
- le cadre restrictif des études (ajout d'un LABA à un traitement par CSI seul, évaluation sur un critère fonctionnel à 26 semaines) ;

la Commission de la Transparence considère qu'ATECTURA BREEZHALER n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres associations à base d'un corticoïde inhalé (CSI) et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action (LABA) dans le traitement continu de l'asthme chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus insuffisamment contrôlés par la prise d'un corticoïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de courte durée d'action inhalé.

09.3 Population cible

La population cible d'ATECTURA BREEZHALER (furoate de mométasone / acétate d'indacatérol) correspond aux patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus ayant un traitement continu (non intermittent) de l'asthme, et insuffisamment contrôlés par la prise en traitement de fond d'un corticoïde inhalé et en traitement de la crise d'un bêta-2-agoniste de courte durée d'action inhalé. ATECTURA BREEZHALER peut être prescrit aux paliers 4 et 5 du GINA uniquement chez les patients non contrôlés par un corticoïde inhalé seul, à doses moyenne ou forte. Cette stratégie ne correspond pas à l'actuelle stratégie préférentielle de traitement.

En conséquence, compte tenu de l'indication de l'AMM restreinte par rapport à celles des autres associations CSI/LABA et aux recommandations du GINA, la population nécessitant les doses moyennes et fortes de ATECTURA BREEZHALER, c'est-à-dire aux paliers 4 et 5, devrait être faible et inférieure à celle des autres associations CSI/LABA

Une étude réalisée à partir de l'Enquête Santé et Protection Sociale (ESPS) de 2006 par l'IRDES a estimé la prévalence de l'asthme en population générale entre 5,0 % et 6,7 %, ce qui, rapporté à la population française âgée de 12 ans et plus (57,63 millions, INSEE 2020) représente environ 2,88 à 3,86 millions de patients adultes et adolescents asthmatiques.

Dans cette même étude, 7,8 % des patients asthmatiques utilisaient un traitement de palier 3 et 9,5 % un traitement de palier 4 et 5.

Les patients asthmatiques de palier 3 représentent donc une population de 225 000 à 301 000 patients.

Au total, la population cible susceptible de bénéficier de ATECTURA BREEZHALER à faible dose est comprise entre 225 000 et 301 000 patients.

Les patients de palier 4 et 5 représentent une population de 274 000 à 367 000 patients.

En l'absence de données épidémiologiques concernant les patients non contrôlés par des doses moyenne ou forte de corticoïde inhalé seuls (paliers 4 et 5), la minorité de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par ATECTURA BREEZHALER à moyenne et forte dose ne peut pas être estimée mais est faible.

Compte tenu de ces éléments, la population cible susceptible de bénéficier de ATECTURA BREEZHALER à faible, moyenne et forte dose est difficile à évaluer avec précision, elle pourrait être comprise entre 225 000 et 301 000 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 31 juillet 2020 Date d'examen : 18 novembre 2020 Date d'adoption : 16 décembre 2020
Présentations concernées	<u>ATECTURA BREEZHALER 125 µg / 62,5 µg, poudre pour inhalation en gélules</u> Boîte de 10 gélules + 1 inhalateur (CIP : 34009 302 077 3 4) Boîte de 30 gélules + 1 inhalateur (CIP : 34009 302 077 4 1) <u>ATECTURA BREEZHALER 125 µg / 127,5 µg, poudre pour inhalation en gélules</u> Boîte de 10 gélules + 1 inhalateur (CIP : 34009 302 077 5 8) Boîte de 30 gélules + 1 inhalateur (CIP : 34009 302 077 7 2) <u>ATECTURA BREEZHALER 125 µg / 260 µg, poudre pour inhalation en gélules</u> Boîte de 10 gélules + 1 inhalateur (CIP : 34009 302 077 8 9) Boîte de 30 gélules + 1 inhalateur (CIP : 34009 302 077 9 6)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA S.A.S
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) : toutes les boîtes de 30 Collectivités (CSP L.5123-2) : toutes les présentations
AMM	Date initiale : 30/05/2020 Procédure centralisée
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	R03AK14

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire