



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1^{ER} AVRIL 2020

dipropionate de béclométhasone anhydre / fumarate de formotérol dihydraté
**INNOVAIR NEXTHALER / FORMODUAL NEXTHALER, 100 µg/6 µg et
200 µg/6 µg, poudre pour inhalation**

Mise à disposition de nouvelles présentations

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement continu de l'asthme persistant et le traitement symptomatique des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère (pour plus de précisions, cf. AMM).

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport aux présentations déjà disponibles.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux des spécialités INNOVAIR NEXTHALER / FORMODUAL NEXTHALER aux dosages 100 µg/6 µg et 200 µg/6 µg, en poudre pour inhalation.

Ces spécialités en conditionnement trimestriel (3 inhalateurs multidoses de 120 doses) sont un complément de gamme destiné à la prise en charge des formes chroniques d'asthme ou de BPCO.

Pour rappel, dans l'indication dans l'asthme, la Commission a octroyé un service médical rendu important à INNOVAIR NEXTHALER / FORMODUAL NEXTHALER 100 µg/6 µg dans son avis du 4 septembre 2013 et à INNOVAIR NEXTHALER / FORMODUAL NEXTHALER 200 µg/6 µg dans son avis du 20 avril 2016.

Dans l'indication BPCO, la Commission a octroyé un service médical rendu modéré à INNOVAIR NEXTHALER / FORMODUAL NEXTHALER 100 µg/6 µg dans son avis du 17 février 2016.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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 :

- 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 » ou
- chez les 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. »

BPCO (dosage 100 µg/6 µg) :

« Traitement symptomatique des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère (VEMS < 50% de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré le traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée. »

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

03.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par INNOVAIR NEXTHALER et / FORMODUAL NEXTHALER, 100 µg/6 µg, poudre pour inhalation est modéré dans le traitement symptomatique des patients ayant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.

La Commission considère que le service médical rendu par INNOVAIR NEXTHALER et / FORMODUAL NEXTHALER, 100 µg/6 µg et 200 µg/6 µg, poudre pour inhalation est important dans le traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par

voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez 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 » ou
- chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

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

► Taux de remboursement proposé : 65 %

03.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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.

04 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements :

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement pour les formes chroniques d'asthme ou de BPCO.

05 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : du 27 mars au 1 ^{er} avril 2020 Date d'adoption : 1 ^{er} avril 2020
Présentations concernées	<u>INNOVAIR NEXTHALER 100 microgrammes/6 microgrammes par inhalation, poudre pour inhalation</u> 3 inhalateurs multidoses acrylonitrile butadiène styrène de 120 doses (CIP : 34009 583 406 9 7) <u>INNOVAIR NEXTHALER 200 microgrammes/6 microgrammes par inhalation, poudre pour inhalation</u> 3 inhalateurs multidoses acrylonitrile butadiène styrène de 120 doses (CIP : 34009 550 143 0 0) <u>FORMODUAL NEXTHALER 100 microgrammes/6 microgrammes par inhalation, poudre pour inhalation</u> 3 inhalateurs multidoses acrylonitrile butadiène styrène de 120 doses (CIP : 34009 583 404 6 8) <u>FORMODUAL NEXTHALER 200 microgrammes/6 microgrammes par inhalation, poudre pour inhalation</u> 3 inhalateurs multidoses acrylonitrile butadiène styrène de 120 doses (CIP : 34009 550 142 8 7)
Demandeur	CHIESI SAS
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
AMM	INNOVAIR NEXTHALER 100 µg/6 µg : 06/05/2013 INNOVAIR NEXTHALER 200 µg/6 µg : 24/11/2015 FORMODUAL NEXTHALER 100 µg/6 µg : 06/05/2013 FORMODUAL NEXTHALER 200 µg/6 µg : 24/11/2015 (procédure décentralisée)
Code ATC	R03AK08

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 avril 2016

dipropionate de béclo mé tasone / fumarate de formotérol

INNOVAIR 200/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé

Flacon de 120 doses (CIP : 34009 300 400 3 4)

FORMODUAL 200/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé

Flacon de 120 doses (CIP : 34009 300 400 2 7)

INNOVAIR NEXTHALER 200/6 µg/dose, poudre pour inhalation

Inhalateur de 120 doses (CIP : 34009 300 399 4 6)

FORMODUAL NEXTHALER 200/6 µg/dose, poudre pour inhalation

Inhalateur de 120 doses (CIP : 34009 300 399 3 9)

Laboratoire CHIESI

Code ATC	R03AK08 (adrénergique en association à un corticoïde pour les syndromes obstructifs des voies aériennes)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 200/6 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 ». ou ▪ chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	24/11/2015 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	R R03 R03A R03AK R03AK08 Système respiratoire Immunosuppresseurs Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes Adrénérgiques pour inhalation Adrénérgiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes formotérol

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités d'un nouveau dosage (200/6 µg/dose) des spécialités INNOVAIR/FORMODUAL et INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER qui existent déjà au dosage de 100/6 µg/dose.

Ces nouvelles spécialités dosées à 200/6 µg/dose ont une AMM uniquement dans l'asthme.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 200/6 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 bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :**

- **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 ».**

ou

- **chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. »**

04 POSOLOGIE

« INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme.

La posologie de INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 est individuelle et doit être ajustée en fonction de la sévérité de la maladie ; que ce soit à l'initiation ou pendant les phases d'adaptation du traitement.

Si les dosages disponibles de l'association fixe ne permettent pas d'ajuster la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état clinique du patient, bêta-2 agonistes et corticostéroïdes devront être administrés séparément.

Le dipropionate de béclométhasone contenu dans INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 se caractérise par une distribution de particules de taille extrafine ce qui conduit à une activité locale plus importante qu'avec une formulation de dipropionate de béclométhasone « non-extrafine » (100 microgrammes de dipropionate de béclométhasone en formulation « extrafine » contenus dans INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 sont équivalents à 250 microgrammes de dipropionate de béclométhasone dans une formulation non-extrafine). Ainsi, la dose quotidienne totale de dipropionate de béclométhasone administrée avec INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 devrait être inférieure à celle administrée avec une formulation non-extrafine.

Lorsqu'un traitement par INNOVAIR/FORMODUAL est initié chez un patient traité par une formulation de béclométhasone délivrant des particules non-extrafines, il convient d'en tenir compte et de réduire la dose de dipropionate de béclométhasone pour l'ajuster en fonction des besoins du patient.

Posologies recommandées pour les adultes de 18 ans et plus :

2 inhalations 2 fois par jour.

La dose journalière maximale est de 4 inhalations.

INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 ne doit être utilisé que comme traitement continu de fond. Un dosage plus faible (INNOVAIR/FORMODUAL 100/6) est disponible pour le traitement continu de fond et pour soulager les symptômes d'asthme en cas de besoin.

Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence un bronchodilatateur à courte durée d'action à leur disposition en traitement de secours pour traiter les symptômes d'asthme.

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

INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 n'est pas adapté pour une phase de réduction des doses. Dans cette situation, il convient d'utiliser un inhalateur identique contenant des doses plus faible de dipropionate de béclométhasone (INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 microgrammes).

Les patients devront être informés de la nécessité de poursuivre le traitement par INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 de façon quotidienne, même si la symptomatologie a régressé.

Groupes particuliers de patients :

Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les patients âgés. Il n'existe pas de donnée concernant l'emploi de INNOVAIR/FORMODUAL en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 5.2).

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

INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Mode d'administration :

INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 est utilisé par voie inhalée. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'asthme est une maladie bronchique chronique, réversible et variable dans le temps. Il se caractérise par des crises récurrentes où l'on observe des difficultés respiratoires et une respiration sifflante dues au rétrécissement du calibre des bronches. Les facteurs de risque pour le développement de l'asthme comptent l'inhalation de substances de déclenchement, comme les allergènes, la fumée du tabac et les produits chimiques irritants.

La sévérité de l'asthme caractérise le phénotype de l'asthmatique sur le long terme (3 à 6 mois). Elle peut être définie par la pression thérapeutique nécessaire pour obtenir de manière durable un contrôle satisfaisant ou optimal de la maladie¹.

La stratégie thérapeutique est adaptée au niveau du contrôle de l'asthme et du traitement de fond en cours. En cas de contrôle acceptable ou optimal, il convient de rechercher le traitement minimal efficace.

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

Dans le traitement de l'asthme persistant, un traitement de fond est associé au traitement des symptômes (bêta-2 agoniste d'action brève inhalés à la demande) :

Asthme léger : traitement préventif anti-inflammatoire quotidien par corticothérapie inhalée à faible dose.

Asthme modéré :

- il faut, dans un premier temps, augmenter la posologie des corticoïdes inhalés afin de contrôler au mieux la composante inflammatoire.

- dans un second temps, lorsque la consommation de bêta-2 agoniste d'action brève est pluriquotidienne ou lorsqu'il existe des symptômes nocturnes, il est recommandé d'associer un bronchodilatateur d'action prolongée (bêta-2 agoniste inhalé d'action prolongée ou bêta-2 agoniste oral à libération prolongée). Les recommandations ANAES-AFSSAPS² (2004) prévoient la possibilité de recourir d'emblée à l'association d'une corticothérapie inhalée et d'un bêta-2 agoniste inhalé d'action prolongée en cas de symptômes sévères ou de fonction respiratoire altérée.

Les anti-leucotriènes peuvent être utilisés comme traitement additionnel à la corticothérapie inhalée en tant qu'alternative aux bêta-2 agonistes d'action prolongée.

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

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

¹ Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents (HAS, 2004)

² Recommandation pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents. ANAES-Afssaps (septembre 2004).

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche_de_synth_350se_asthme.pdf

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

Il existe déjà différentes spécialités inhalées à base de bêta-2 agoniste de longue durée d'action ou de corticoïdes ou d'association fixes corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action. Par conséquent, le besoin est déjà couvert pour le traitement continu de l'asthme persistant.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il s'agit des autres associations fixes corticoïde/bronchodilatateur de longue durée d'action ayant l'AMM dans le traitement continu de l'asthme persistant.

DCI	Nom et Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
fluticasone / salmétérol	SERETIDE 50/25µg 125/25µg 250/25µg GlaxoSmithKline	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 : - chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée à la demande ou - chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. Remarque : le dosage 100/50 µg/dose, n'est pas adapté au traitement de l'asthme sévère de l'adulte et de l'enfant	RI 18/07/2012	Important	SERETIDE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à SERETIDE DISKUS (complément de gamme). (Avis du 27/06/2001)	Oui
	SERETIDE DISKUS 100/50 µg 250/50 µg 500/50 µg GlaxoSmithKline				Compte tenu de l'association du corticoïde au bêta-2 agoniste qui devrait permettre de limiter le nombre de patients asthmatiques prenant un bêta-2 agoniste de longue durée d'action sans traitement anti-inflammatoire de fond, SERETIDE DISKUS apporte une amélioration du service médical rendu (niveau IV) en terme d'observance par rapport à l'administration séparée d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action et d'un glucocorticoïde (Avis du 27/09/2000)	

budenoside / formotérol	SYMBICORT TURBUHALER 100/6µg AstraZeneca	<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 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 ou - chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. <p>Note : le dosage SYMBICORT Turbuhaler 100/6 microgrammes par dose n'est pas adapté au traitement de l'asthme persistant sévère</p>	RI 18/07/2012	Important	SYMBICORT TURBUHALER partage l'amélioration du service médical rendu par SERETIDEDISKUS (niveau IV, avis du 27 septembre 2000) en termes d'observance par rapport à l'administration séparée d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. (Avis du 09/05/2001)	Oui
	SYMBICORT TURBUHALER 200/6µg AstraZeneca				SYMBICORT TURBUHALER 400/12 µg par dose est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg par dose (Avis du 18/12/2002)	
	SYMBICORT TURBUHALER 400/12µg AstraZeneca					
béclométasone / formotérol	INNOVAIR / FORMODUAL 100/6µg Chiesi	<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 ou - chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. 	RI 15/05/2013	Important	INNOVAIR / FORMODUAL 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
propionate de fluticasone / fumarate de formotérol	FLUTIFORM / IFFEZA / AFFERA 50/5 µg 125/5 µg 250/10 µg Mundi Pharma	<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 bêta-2-agoniste de courte durée d'action par voie inhalée «à la demande » Ou - chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. 	26/06/2013	Important	Les spécialités FLUTIFORM/IFFEZA / AFFERA dans leurs différents dosages n'apportent pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres associations fixes corticoïde + bêta-2 agoniste de longue durée d'action dans le traitement continu de l'asthme.	Oui

budésonide / fumarate de formotérol dihydrate	DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg 320/9 µg Teva Santé	Traitement continu de l'asthme, lorsque l'administration d'une association (corticostéroïde inhalé et agoniste β2-adrénergique à longue durée d'action) est justifiée : chez les patients insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et la prise d'agonistes β2-adrénergiques à courte durée d'action « à la demande », ou chez les patients qui sont déjà suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes β2-adrénergiques à longue durée d'action.	04/03/2015	Important	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.	Non pris en charge à ce jour
fluticasone furoate / vilantérol	RELVAR ELLIPTA 92/22 µg 184/22 µg GlaxoSmithKline	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 bêta2-agoniste de longue durée d'action est justifiée : 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.	17/12/2014	Insuffisant	NA	Non pris en charge

RI : renouvellement d'inscription

06.1 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités sont cliniquement pertinents à l'exception de RELVAR ELLIPTA dont le SMR a été jugé insuffisant.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

➤ INNOVAIR 200/6 µg/dose

Pays	Prise en charge		
	Date de début de prise en charge	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
AT		En cours	
CZ		En cours	
EL		En cours	
ES		En cours	
GE (RMS)	Janvier 2016	Oui	Indication de l'AMM
HU		En cours	
IT		En cours	
NL	Janvier 2016	Oui	Indication de l'AMM
PL		En cours	
PT		En cours	
SI		En cours	
SK		En cours	
UK	Décembre 2015	Oui	Indication de l'AMM

➤ FORMODUAL 200/6 µg/dose

Pays	Prise en charge		
	Date de début de prise en charge	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
BE		En cours	
BG		En cours	
CY		En cours	
DK	Novembre 2015	Oui	Indication de l'AMM
EL		En cours	
ES		En cours	
FI		En cours	
IT		En cours	
LT		En cours	
LU		En cours	
LV		En cours	
NO		En cours	
RO		En cours	
SP		En cours	
UK	Décembre 2015	Oui	Indication de l'AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

8.1.1 INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose

Le laboratoire a fourni deux études cliniques comparatives, randomisées en double aveugle :

- une étude de supériorité *versus* béclométasone 250 µg/dose non extrafine et de non-infériorité *versus* l'association fixe propionate fluticasone/salmétérol 500/50 µg/dose (SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose) (étude CCD-065-PR-0021)
- une étude de supériorité *versus* béclométasone extrafine 100 µg (étude CCD-1005-CSR-0071).

En complément de ces données, deux études (ICAT-SY et ICAT-SE) ont démontré la non-infériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose (2 inhalations 2 fois/jour) par rapport à SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose (budésonide/formotérol, 2 inhalations 2 fois/jour) et à SERETIDE 125/25 µg/dose (fluticasone/salmétérol, 2 inhalations 2 fois/jour). Ces études ont déjà été examinées dans le cadre de la demande d'inscription d'INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose (voir avis du 7 novembre 2007).

➤ Etude *versus* SERETIDE 500/50 µg/dose (étude CCD-065-PR-0021)

Cette étude randomisée en double aveugle, triple placebo, avait pour objectif principal :

1. de démontrer la supériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose (2 inhalations 2 fois/jour) *versus* béclométasone 250 µg/dose non extrafine (4 inhalations 2 fois/jour) en monothérapie en termes de :
 - variation du VEMS matinal pré-dose
 - contrôle de l'asthme évalué par le pourcentage de jours sans symptômes,ET
2. de démontrer la non-infériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose (2 inhalations 2 fois/jour) à SERETIDE 500/50 µg/dose (1 inhalation 2 fois/jour) en termes de variation du VEMS matinal pré-dose à 24 semaines par rapport à l'inclusion.

Les critères d'inclusion des patients étaient les suivants :

- Hommes ou femmes de 12 à 77 ans
- Asthme persistant sévère (critères du GINA 2006),
- Test de réversibilité positif (variation du VEMS $\geq 12\%$ et ≥ 200 mL) post-salbutamol (400 µg).
- Niveau de contrôle de l'asthme au cours des deux semaines précédant la pré-inclusion puis l'inclusion défini par au moins un des critères ci-dessous :
 - symptômes diurnes plus de deux fois par semaines ;
 - limitation des activités ;
 - symptôme ou réveil nocturne ;
 - prise d'un traitement de secours plus de deux fois par semaine.
- Traitement par fortes doses de corticostéroïde inhalé (>1000 µg de béclométasone ou équivalent par jour) ou une association fixe ou libre de corticostéroïde inhalé dose moyenne + bêta 2 agoniste de longue durée d'action (dose quotidienne de 800 µg de budésonide / 500 µg de propionate de fluticasone ou dose équivalente de corticostéroïde inhalé) plus
- 24 µg de formotérol ou 100 µg de salmétérol, dose stable pendant au moins deux mois précédant l'inclusion.
- VEMS $\geq 40\%$ et $< 80\%$ des valeurs prédites et au moins 0,9 L après période appropriée sans prise de bronchodilatateur.

Deux co-critères de jugement principaux ont été étudiés et mesurés à 24 semaines :

- variation du VEMS matinal pré-dose entre le début et la fin du traitement,
- variation du pourcentage de jours sans symptôme entre le début et la fin du traitement.

Analyse statistique :

Les critères principaux d'efficacité ont été analysés à la fois sur la population en intention de traiter (ITT) et en population per protocole (PP).

Les deux co-variables d'efficacité ont été analysées en utilisant une méthode de covariance (ANCOVA) avec les modalités de traitement et le pays comme covariable à effet aléatoire.

Si la non-infériorité *versus* propionate de fluticasone/salmétérol est démontrée, la supériorité *versus* béclométasone en monothérapie, était démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (test bilatéral) de la différence des deux traitements à la dernière visite était supérieure à zéro pour chacun des deux co-critères principaux analysés en ITT.

Si la supériorité *versus* béclométasone en monothérapie pour chacun des deux co-critères est démontrée, la non-infériorité *versus* propionate de fluticasone/salmétérol sur le VEMS sera obtenue si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (test bilatéral) de la différence des deux traitements à la dernière visite est supérieure à -0,20 L analysés en ITT et PP.

Résultats :

La répartition des effectifs est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Répartition des effectifs de l'étude CT01

	INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose	SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose	Béclométasone 50 µg	Total
Population randomisée	237	242	242	721
Population ITT	234	241	241	716
Population PP	217	228	219	664

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes (voir tableau 2)

Tableau 2 : Caractéristique des patients à l'inclusion (étude CT01)

	INNOVAIR® 200/6 béclométasone/formotérol (n = 234)	Béclométasone 250 (n = 241)	SERETIDE® DISKUS® 500/50 fluticasone/salmétérol (n = 241)
Hommes, nombre (%)	106 (45,3)	102 (42,3)	100 (41,5)
Age, ans (extrêmes)	48,8 (13-71)	47,4 (12-69)	49,7 (12-70)
Poids, kg (extrêmes)	78,2 (50-127)	77,9 (41-135)	77,7 (40-120)
Taille, cm (extrêmes)	168 (125-191)	168,7 (147-194)	168,5 (145-196)
Fumeurs actifs, n (%)	3 (1,3)	6 (2,5)	5 (2,1)
Anciens fumeurs, n (%)	35 (15)	31 (12,9)	32 (13,3)
Nombre moyen de paquets/années (extrêmes)	3 (0,2-5)	2,9 (1-5)	3,2 (1-5)
VEMS, L (écart type)	2,02 (1,90)	2,02 (1,87)	1,99 (1,92)
VEMS, % valeur prédite (écart type)	65,6 (68,2)	65,2 (67,2)	65,7 (66,4)
CVF, L (écart type)	3,12 (2,97)	3,12 (3,01)	3,05 (2,94)
DEM ₂₅₋₇₅ , L/sec (écart type)	1,33 (1,19)	1,36 (1,20)	1,38 (1,17)

Analyse de la supériorité *versus* béclométasone

Aucune différence significative n'a été observée entre INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg et la béclométasone, ni en termes de variation du VEMS matinal pré-dose, ni en termes de variation du pourcentage de jours sans symptômes dans la population ITT.

Analyse de la non-infériorité *versus* SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose

Dans la population ITT, la variation du VEMS matinal pré-dose a été de 0,20 L dans le groupe INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose et de 0,22 L dans le groupe SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose, soit une différence -0,03 L avec un IC_{95%} = [-0,10 ; 0,05] dont la borne est supérieure à la borne de non-infériorité prédéfinie (-0,20 L) (voir tableau 3).

Dans la population PP, la variation du VEMS matinal pré-dose à S24 a été de 0,21 L dans le groupe INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose et de 0,23 L dans le groupe SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose, soit une différence de -0,02 L avec un IC_{95%} = [-0,10 ; 0,05] dont la borne inférieure est supérieure à la borne de non-infériorité prédéfinie (-0,20 L).

Les résultats dans les populations ITT et PP ont été concordants, toutefois, il ne peut être conclu à la non-infériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose par rapport à SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose dans la mesure où les deux co-critères de jugement étaient liés et que la première condition d'une démonstration de la supériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose n'a pas été remplie.

Il est à noter par ailleurs que le seuil de non-infériorité choisi (-0,2 L) est peu contraignant, correspondant à une différence minimale cliniquement pertinente en terme de variation du VEMS et se trouve être du même ordre de grandeur que la taille de l'effet observé dans les deux groupes de traitement.

Tableau 3 : Résultats sur la variation du VEMS pré-dose à la semaine 24 par rapport à l'inclusion (population ITT) – étude CT01

	INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose	Béclométasone 50 µg	SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose
Population ITT	234	716	241
VEMS à l'inclusion (L)	2,02 ± 1,90	2,02 ± 1,87	1,99 ± 1,92
Variation du VEMS à S24 par rapport à l'inclusion (L)* IC _{95%}	0,20 [0,14 ; 0,25]	0,16 [0,11 ; 0,21]	0,22 [0,17 ; 0,28]
Différence par rapport à INNOVAIR/FORMODUAL*, IC _{95%}	-	0,04 [-0,04 ; 0,11]	-0,03 [-0,10 ; 0,05]

* : moyenne des moindres carrés

➤ Etude *versus* béclométasone (étude CCD-1005-CSR-0071)

Cette étude randomisée en double aveugle avait pour objectif principal de démontrer la supériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose (2 inhalations 2 fois/jour) par rapport à la béclométasone extrafine 100 µg (4 inhalations 2 fois/jour) en termes de variation du DEP à la semaine 12 par rapport à l'inclusion.

Les critères d'inclusion des patients étaient les suivants :

- Homme et femme ≥ 18 ans
 - Patient traités depuis au moins 4 semaines
 - Asthme persistant sans contrôle optimal sous forte dose de corticoïde inhalé (1000 à 2000 µg de béclométasone non extrafine ou équivalent) ou des doses moyennes d'une association fixe corticoïde inhalé/bêta-2 agoniste de longue durée d'action (500 à 1000 µg de béclométasone non extrafine ou équivalent + 24 µg de formotérol ou 100 µg de salmétérol)
 - VEMS entre 40 et 80 % avec une valeur absolue d'au moins 900 ml après période de sevrage de bronchodilatateur à la visite de pré-sélection et à la fin de période de pré-inclusion.
 - Test de réversibilité positif (variation VEMS ≥ 12 % et ≥ 200 ml, post-salbutamol (400 µg)
 - Asthme non parfaitement contrôlé défini par :
 - VEMS > 80 %
 - Et au moins un des critères ci-dessous
 - symptômes diurnes plus de 2 fois/semaine
 - limitation de l'activité
 - symptômes ou réveils nocturnes
 - traitement de secours plus de 2 fois par semaines
 - Et un score ACQ > 0,75
- A la visite de pré-sélection et à la fin de période de pré-inclusion
- Au moins 7 mesures pré-doses du DEP pendant la période de pré-inclusion

Le critère de jugement principal était la variation du DEP à la semaine 12 par rapport à l'inclusion.

Résultats :

Au total, 376 patients ont été randomisés dont 192 dans le groupe INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose et 184 dans le groupe béclométasone.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes (voir tableau 4).

Tableau 4 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (étude CT02)

	INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose Béclométasone/formotérol (n = 184)	Béclométasone extrafine 100 µg/dose (n = 175)
Hommes, nombre (%)	84 (45,7)	63 (36,0)
Age, ans (extrêmes)	49,5 (18-75)	49,1 (18-78)
Poids, kg (extrêmes)	77,57 (40,8-128,0)	77,15 (40,0-125,0)
Taille, cm (extrêmes)	169,7 (144-192)	168,6(150-189)
Non Fumeurs, n (%)	151 (82,1)	147 (84,0)
Anciens fumeurs, n (%)	33 (17,9)	28 (16,0)
Nombre moyen de paquets/années	2,6	2,7
VEMS, L (écart type; extrêmes)	2,02 (0,6; 1,05-3,73)	1,96 (0,55; 1,00-3,84)
VEMS, % valeur prédite (écart type; extrêmes)	64,7 (8,5; 43-87)	65,2 (10,7; 40-108)
CVF, L (écart type; extrêmes)	3,21 (0,89; 1,43-5,59)	3,13 (10,7; 1,51-6,70)
Score ACQ (écart type; extrêmes)	2,12 (0,63; 1,00-4,00)	2,16 (0,65; 0,86-4,14)

Résultats sur le critère de jugement principal :

La variation du DEP sur la durée totale de l'étude par rapport à l'inclusion a été supérieure dans le groupe INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose par rapport au groupe béclométasone : 16,45 versus -3,63 L/min (p < 0,001) (voir tableau 5).

Tableau 5 : Résultats sur la variation du DEP matinal pré-dose à la semaine 12 par rapport à l'inclusion (population ITT) – étude CT02

	INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose	Béclométasone extrafine 100 µg
Population ITT	184	175
DEP à l'inclusion (L/min)	310,39 ± 107,65	312,63 ± 102,58
Variation du DEP matinal pré-dose à S12 par rapport à l'inclusion (L/min)	16,45 ± 46,96	-3,63 ± 29,30
Différence par rapport à INNOVAIR/FORMODUAL (L/min)	-	18,53
IC_{95%}		[10,33; 26,73]
p		< 0,001

8.1.2 INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 200/6 µg/dose

L'évaluation de l'efficacité clinique d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 200/6 µg/dose dans l'asthme repose sur le dossier clinique de FORMODUAL/INNOVAIR NEXTHALER 100/6 µg/dose dans lequel la non-infériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose avait été démontrée par rapport à INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose aux posologies de 1 inhalation 2 fois/jour et 2 inhalations 2 fois/jour (voir l'avis du 4 septembre 2013)

Par ailleurs, selon la directive européenne sur le développement des produits par voie inhalée (CPMP/EWP/4151/00 rev.1, 1 August 2009), le laboratoire a réalisé une étude visant à :

- démontrer l'équivalence pharmacocinétique entre les deux dosages 200/6 µg/dose et 100/6 µg/dose en termes de biodisponibilité pulmonaire du dipropionate de béclométhasone (DPB), du 17-MBP (17 monopropionate de béclométhasone, métabolite actif du DPB) et du formotérol,
- évaluer l'exposition systémique totale des principes actifs d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER administré aux doses de 100/6 µg et 200/6 µg).

En raison de différences observées entre INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose et 200/6 µg/dose pour la biodisponibilité du formotérol, une étude complémentaire de pharmacodynamie a été réalisée pour comparer l'effet bronchodilatateur d'une prise unique d'INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose et d'INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose donnés à deux doses différentes (1 et 4 inhalations) chez des asthmatiques contrôlés ou partiellement contrôlés. Cette étude de phase II, randomisée en double aveugle, croisée, versus placebo a montré la non-infériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 200/6 µg/dose par rapport à INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose en termes de d'ASC³ du VEMS_{0-12h}.

08.2 Tolérance

Données de RCP :

La présence de dipropionate de béclométhasone et de fumarate de formotérol dihydraté dans INNOVAIR et FORMODUAL peut entraîner des effets indésirables dont la nature et la sévérité sont identiques à celles des effets indésirables de chacun des deux principes actifs. L'administration concomitante des deux principes actifs n'entraîne pas la survenue d'événements indésirables supplémentaires.

Les effets spécifiques du formotérol sont : tremblements, céphalées, tachycardie, bradycardie sinusale, angor, ischémie myocardique et allongement de l'intervalle QTc.

Les effets indésirables spécifiques du dipropionate de béclométhasone sont : mycoses buccales, candidoses buccales, dysphonie et irritation de la gorge.

Les corticoïdes par voie inhalée (par exemple le dipropionate de béclométhasone) peuvent avoir des effets systémiques, surtout en cas d'utilisation prolongée à de fortes doses, notamment : freination surrénalienne, diminution de la densité minérale osseuse, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, cataracte et glaucome.

08.3 Résumé & discussion

8.3.1 INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose

INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose (2 inhalations 2 fois/jour) a été comparé à la béclométhasone 250 µg/dose non extrafine (4 inhalations 2 fois/jour) et à l'association fixe propionate fluticasone/salmétérol 500/50 µg/dose (SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose, 1 inhalation 2 fois/jour) dans une étude randomisée en double aveugle avec triple placebo chez des patients atteints d'asthme persistant sévère. L'objectif principal de l'étude était double :

- démontrer la supériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose (2 inhalations 2 fois/jour) *versus* béclométhasone 250 µg/dose (4 inhalations 2 fois/jour) en monothérapie en termes de :
 - variation du VEMS matinal pré-dose à la semaine 24
 - contrôle de l'asthme évalué par le pourcentage de jours sans symptôme à la semaine 24, ET

³ Aire sous la courbe.

- démontrer la non-infériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose (2 inhalations 2 fois/jour) à SERETIDE 500/50 µg/dose (1 inhalation 2 fois/jour) en termes de variation du VEMS matinal pré-dose à 24 semaines par rapport à l'inclusion.

Dans la population ITT, aucune différence significative n'a été observée entre INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose et la béclométasone, ni en termes de variation du VEMS matinal pré-dose, ni en termes de variation du pourcentage de jours sans symptômes.

Les résultats dans les populations ITT et PP ont été concordants pour mettre en évidence la non-infériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose par rapport à SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose en termes de variation du VEMS matinal pré-dose en tenant compte d'un seuil de non-infériorité de -0,2 L. Toutefois, il ne peut être conclu formellement à la non-infériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose par rapport à SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose dans la mesure où les deux co-critères de jugement étaient liés et que la première condition d'une démonstration de la supériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose par rapport à la béclométasone 250 µg/dose n'a pas été remplie.

Dans une deuxième étude randomisée en double aveugle, chez 376 patients ayant un asthme persistant mal contrôlé par de fortes doses de corticoïdes inhalés, la supériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose (2 inhalations 2 fois/jour) a été démontrée versus béclométasone extrafine 100 µg/dose (4 inhalations 2 fois/jour) en termes de variation du DEP matinal pré-dose évalué sur une période de 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion (16,45 versus -3,63 L/min, $p < 0,001$).

En complément de ces données, deux études déposées dans le cadre de la demande d'inscription d'INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose ont démontré la non-infériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose (2 inhalations 2 fois/jour) par rapport à SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose (budésonide/formotérol, 2 inhalations 2 fois/jour) et à SERETIDE 125/25 µg/dose (fluticasone/salmétérol, 2 inhalations 2 fois/jour).

Les effets indésirables liés au traitement par l'association fixe dipropionate de béclométasone/fumarate de formotérol sont ceux observés avec le formotérol (tremblements, céphalées, tachycardie, bradycardie sinusale, angor, ischémie myocardique et allongement de l'intervalle QTc) et ceux observés avec la béclométasone (mycoses buccales, candidose buccale, dysphonie et irritation de la gorge).

Des effets indésirables systémiques, surtout en cas d'utilisation prolongée à de fortes doses de corticoïdes peuvent survenir, notamment : freination surrénalienne, diminution de la densité minérale osseuse, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, cataracte et glaucome.

8.3.2 INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 200/6 µg/dose

L'évaluation de l'efficacité d'INNOVAIR NEXTHALER 200/6 µg/dose repose d'une part sur l'évaluation de l'efficacité clinique d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg et la démonstration de l'équivalence de la biodisponibilité du dipropionate de béclométasone (DBP), d'un métabolite actif du DPB et du formotérol. Cette équivalence n'ayant pas été démontrée pour le formotérol, une étude complémentaire de pharmacodynamie a été réalisée. Cette étude de phase II, croisée, randomisée en double aveugle, *versus* placebo, a montré la non-infériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 200/6 µg/dose par rapport à INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose en termes de d'ASC⁴ du VEMS_{0-12h} aux deux doses étudiées (1 et 4 inhalations en prise unique).

⁴ Aire sous la courbe.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose et INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 200/6 µg par dose sont des traitements de seconde intention dans le traitement de fond des patients atteints d'asthme persistant pour lesquels l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde à un broncho-dilatateur de longue durée d'action est justifiée, c'est-à-dire :

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

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▮ L'asthme persistant se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation de la qualité de vie. Il peut exceptionnellement engager le pronostic vital du patient.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement de fond des patients atteints d'asthme persistant modéré à sévère.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de seconde intention. Il devra être instauré :
 - chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée à la dose optimale et la prise d'un bêta-2 agoniste inhalé d'action brève à la demande,
 - ou chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.
- ▮ Intérêt de santé publique :

Les spécialités INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose et INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 200/6 µg/dose ne sont pas susceptibles de présenter un impact sur la santé publique compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes et de l'absence d'impact populationnel supplémentaire sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins..) par rapport à la prise en charge actuelle de l'asthme persistant.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé, et INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 200/6 µg/dose, poudre pour inhalation, est important dans les indications de l'AMM.

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

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg par dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé, INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 200/6 µg par dose, poudre pour inhalation, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé, INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose, poudre pour inhalation et aux autres associations fixes corticoïde + bêta-2 agoniste de longue durée d'action dans le traitement continu de l'asthme persistant.

010.3 Population cible

La population cible d'INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose et d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 200/6 µg/dose est définie par les patients adultes atteints d'asthme persistant modéré à sévère.

Selon l'enquête du CREDES « L'asthme en France selon les stades de sévérité » (1998), la prévalence de l'asthme dans la population générale est de 5,8 %, ce qui, rapporté à la population française, représente environ 3 millions d'adultes asthmatiques (INED 2012).

Toujours selon cette enquête, 50 % de ces patients auraient un asthme persistant et 21 % un asthme persistant modéré à sévère, ce qui représente une population de 630.000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 février 2016

dipropionate de béclo mé tasone, fumarate de formotérol dihydraté

INNOVAIR NEXTHALER 100/6 µg par dose, poudre pour inhalation

Boîte de 1 inhalateur de 120 doses (CIP : 34009 266 362 1 0)

FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg par dose, poudre pour inhalation

Boîte de 1 inhalateur de 120 doses (CIP : 34009 266 328 8 5)

Laboratoire CHIESI

Code ATC	R03AK08 (adrénergique en association à un corticoïde pour les syndromes obstructifs des voies aériennes)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement symptomatique de la BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) chez des patients ayant des antécédents d'exacerbations répétées et présentant des symptômes respiratoires significatifs persistant malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale : 06/05/2013 (procédure décentralisée) Extension d'indication dans la BPCO : 24/11/2015	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	R R03 R03A R03AK R03AK08	Système respiratoire Médicaments pour les syndromes obstructifs Adrénérgiques pour inhalation Adrénérgiques en association à des corticoïdes ou d'autres médicaments, sauf les anticholinergiques Formotérol

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités. INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER ont les mêmes principes actifs et les mêmes indications que les spécialités INNOVAIR et FORMODUAL présentées en spray.

Lors de l'examen du 17/12/2014, la Commission de la transparence avait considéré que le service médical rendu par INNOVAIR et FORMODUAL dans la BPCO était modéré.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Asthme

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

- chez 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 ».
- ou
- chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

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

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Traitement symptomatique de la BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) chez des patients ayant des antécédents d'exacerbations répétées et présentant des symptômes respiratoires significatifs persistant malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action. »

04 POSOLOGIE

« Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Posologie recommandée chez l'adulte à partir de 18 ans : 2 inhalations 2 fois par jour

Populations spécifiques :

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

Il n'existe pas de donnée concernant l'emploi de INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 5.2¹). »

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Il s'agit des associations fixes inhalées associant un bêta-2 agoniste de longue durée d'action à un corticoïde ayant une AMM dans la BPCO (voir tableau 1).

05.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

¹ Du RCP

Tableau 1 : Associations fixes inhalées de bêta-2 agoniste de longue durée d'action et de corticoïde inhalé ayant une AMM dans la BPCO.

Spécialité Laboratoire	DCI	Indications dans la BPCO	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/ non
SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose <i>GlaxoSmithKline</i>	Salmétérol propionate de fluticasone,	Traitement symptomatique de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré avant administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 60 % de la valeur théorique, et présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.	18/07/2012 (RI)	Modéré	Sans objet	Oui
SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose, <i>AstraZeneca</i>	Formotérol, budésonide	Traitement symptomatique de la BPCO sévère (VEMS < 50% de la valeur théorique) chez les patients présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action.	18/07/2012 (RI)	Modéré	Sans objet	Oui
RELVAR ELLIPTA 92/22 µg, <i>GlaxoSmithKline</i>	Vilantérol, Furoate de fluticasone	RELVAR ELLIPTA est indiqué en traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.	17/12/2014	Modéré	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste longue durée d'action dans le traitement symptomatique continu de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.	Oui
DUORESP SPIROMAX <i>Teva Santé</i>	Formotérol, budésonide	Traitement symptomatique des patients présentant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.	04/03/2015	Modéré	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.	Non rembour- sable à ce jour

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'AMM d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER dans la BPCO a été obtenue sur la base de la directive de l'Union européenne « CPMP/EWP/4151/00 rev. 1, 22 Janvier 2009 » précisant les exigences en matière de documentation clinique pour les produits inhalés par voie orale, y compris les exigences en matière de démonstration de l'équivalence thérapeutique entre deux produits inhalés pour une utilisation dans le traitement de l'asthme et de la BPCO chez les adultes et pour une utilisation dans le traitement de l'asthme chez les enfants et les adolescents.

Ainsi, INNOVAIR/FORMODUAL Spray ayant été approuvé dans les indications asthme et BPCO et INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER ayant démontré son équivalence thérapeutique dans l'asthme, des données in vitro (étude montrant que la dose délivrée et la dose de particules fines sont indépendantes du débit inspiratoire, quel que soit le stade de BPCO) ont permis d'obtenir l'indication BPCO pour INNOVAIR NEXTHALER.

En parallèle, 2 études de phases II ont été réalisées :

- l'étude CP01 réalisée chez 72 patients a montré que le profil de l'inspiration à travers le dispositif NEXTHALER chez les patients atteints de BPCO, quel que soit le niveau de sévérité, permet l'administration de la dose recommandée.
- l'étude CP02 réalisée chez 49 patients atteint de BPCO a montré que le profil de tolérance cardiovasculaire d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER aux doses thérapeutiques est comparable à celui de la formulation INNOVAIR/FORMODUAL Spray déjà approuvé.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de BPCO doit comporter une évaluation du stade de sévérité de la BPCO fondée sur les symptômes (toux chronique, dyspnée à l'effort, production d'expectorations purulentes, exacerbations) et l'état fonctionnel respiratoire.

L'arrêt du tabac est la seule mesure susceptible de ralentir le déclin du VEMS. La vaccination antigrippale est préconisée. La réadaptation à l'effort et la kinésithérapie respiratoire contribuent à l'amélioration des symptômes, de la qualité de vie et de la participation aux activités quotidiennes mais aucun médicament ne prévient l'évolution de la BPCO vers l'insuffisance respiratoire chronique.

La prise en charge médicamenteuse de la BPCO, en dehors des exacerbations, se fait par paliers en fonction du stade de sévérité et de la réponse au traitement. Les médicaments utilisés visent à diminuer les symptômes et à réduire la fréquence et la gravité des exacerbations.

Selon la SPLF (2009)², en cas de bronchite chronique simple, aucun médicament n'est nécessaire.

Chez les patients ayant une BPCO légère (stade I) qui ne sont pas quotidiennement gênés par une dyspnée, l'utilisation à la demande de bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action est généralement suffisante.

² Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandation pour la pratique clinique : prise en charge de la BPCO (mise à jour 2009). Revue des maladies respiratoires 2010;27:522-48

Chez les patients ayant une BPCO modérée (stade II) à très sévère (stade IV) dont la dyspnée gêne les activités quotidiennes, l'utilisation d'un traitement symptomatique continu par bronchodilatateur de longue durée d'action (LA), bêta-2 agonistes ou anticholinergiques, doit être proposée. Trois bêta-2 agonistes LA (formotérol, salmétérol, indacatérol) et deux anticholinergiques LA (tiotropium et glycopyrronium) ont une AMM dans le traitement symptomatique continu de la BPCO. Leur efficacité n'est pas différente. Par ailleurs, l'acélinium, autre anticholinergique LA a également une AMM dans cette indication mais la Commission de la transparence a estimé que sa place dans la stratégie thérapeutique ne pouvait être définie (absence de comparaison à un autre bronchodilatateur LA). Chez les patients de stade II au stade IV qui reçoivent un traitement symptomatique continu par bronchodilatateur LA, le traitement est complété en cas d'accès dyspnéique par un bronchodilatateur de courte durée d'action à la demande.

En cas de réponse insuffisante à un bronchodilatateur LA, l'association d'un bêta-2 agoniste LA et d'un anticholinergique LA peut apporter un bénéfice supplémentaire, après vérification du bon usage du système d'inhalation.

Dans les recommandations GOLD (2011³), l'association d'un bêta-2 agoniste LA à un anticholinergique LA est un traitement de seconde ligne à tous les stades de la maladie (stades I à IV), la première ligne de traitement de chaque stade tenant compte à la fois du niveau de risque d'exacerbation et de l'importance des symptômes (voir le détail dans les recommandations).

Les corticoïdes inhalés ne sont recommandés (SPLF 2009² et GOLD 2011³) que conjointement à un bronchodilatateur LA chez des patients avec un VEMS < 50 %⁴ de la valeur théorique et des exacerbations répétées soit aux stades sévère (stade III) à très sévère (stade IV). En France, seuls des corticoïdes inhalés en association fixe avec un bêta-2 agoniste LA ont une AMM dans cette indication. Ces associations fixes n'ont pas démontré d'effet sur la mortalité (toutes causes confondues) et augmentent le risque d'infections respiratoires basses, en particulier de pneumonies.

Le traitement inhalé par bronchodilatateur LA seul ou associé à un corticoïde inhalé ne doit être poursuivi que si un bénéfice sur les symptômes est observé.

Les corticoïdes par voie générale ne sont pas recommandés.

La théophylline per os à action prolongée, dont l'utilisation est limitée par l'étroitesse de sa marge thérapeutique, n'est proposée que si le patient a du mal à utiliser les bronchodilatateurs inhalés ou si ces derniers améliorent insuffisamment la dyspnée.

³ Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease :
http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf.

⁴ Indication pour un VEMS < 60 % de la valeur théorique pour l'association salmétérol/fluticasone (cf AMM)

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 Service Médical Rendu

- ▶ La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ▶ INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose, poudre pour inhalation est un traitement symptomatique des patients ayant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques sous forme d'association fixe inhalée de corticoïde et de bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

▶ Intérêt de santé publique :

La BPCO est une maladie dont la prévalence est élevée, responsable d'une morbidité importante (handicap, exacerbations, complications, co-morbidités), d'une mortalité, d'une altération marquée de la qualité de vie des patients et de recours aux soins importants et croissants qui en font une priorité pour la santé publique. Par ailleurs, il persiste un sous-diagnostic important en France.

En termes de Santé Publique, le poids induit par la BPCO est donc majeur.

L'amélioration de la prise en charge de la BPCO constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 75 de la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique visant à réduire les limitations fonctionnelles et les restrictions d'activité et des conséquences sur la qualité de vie, Programme d'actions en faveur de la BPCO 2005 – 2010, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques, Plan de prévention par la réduction de l'exposition au tabagisme).

Compte tenu de l'absence de démonstration d'un impact sur des critères de santé publique tels que les exacerbations, les hospitalisations et la mortalité, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité ou de qualité de vie d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER par rapport aux thérapeutiques existantes.

En conséquence, INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER n'est pas susceptible d'avoir d'impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg, poudre pour inhalation est modéré dans le traitement symptomatique des patients ayant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement symptomatique des patients ayant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.

► Taux de remboursement proposé : 30 %

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose, poudre pour inhalation, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé.

08.3 Population cible

La population cible d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose dans son extension d'indication est définie par les patients adultes atteints de BPCO sévère avec antécédents d'exacerbations insuffisamment contrôlées par un bronchodilatateur de longue durée d'action en monothérapie.

Les données épidémiologiques sur la prévalence de la BPCO sont peu nombreuses. Elle a été estimée à 7,5 % dans une étude réalisée dans une population de plus de 40 ans venant consulter dans un centre d'examen de santé dans un cadre préventif⁵, ce qui, rapporté à la population française âgée de plus de 40 ans (données INED 2015) représente 2 470 000 patients atteints de BPCO.

Selon les données épidémiologiques européennes^{6,7,8}, la prévalence de la BPCO en fonction du stade de sévérité peut être estimée à environ 40 % pour les stades légers, 45 % pour les stades modérés et 15 % pour les stades sévères. Les stades sévères représenteraient donc 370 500 patients.

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer la prévalence des patients atteints de BPCO sévère insuffisamment contrôlée par un bronchodilatateur de longue durée d'action en monothérapie.

09 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

⁵ Fuhrman C, Delmas MC, pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. Épidémiologie descriptive de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France. Rev Mal Respir 2010;27:160-8.

⁶ BEH – Roche – BPCO n°27 – 28 juillet 2007

⁷ Hoogendorn et al. Severity distribution of COPD in Dutch general practice. Respir Med 2006;100:3-6

⁸ Pena et al. IBERPOC multicenterepidemiological study. CHEST 2000;118:981-9

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 septembre 2013

*L'avis adopté par la Commission de la transparence
le 4 septembre 2013 a fait l'objet d'une audition le 20 novembre 2013.*

INNOVAIR NEXTHALER 100/6 µg par dose, poudre pour inhalation

Boîte de 1 inhalateur de 120 doses (CIP : 34009 266 362 1 0)

FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg par dose, poudre pour inhalation

Boîte de 1 inhalateur de 120 doses (CIP : 34009 266 328 8 5)

Laboratoire CHIESI

DCI	Dipropionate de béclométhasone / fumarate de formotérol
Code ATC (2013)	R03AK07 (adrénergique en association à un corticoïde pour les syndromes obstructifs des voies aériennes)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	<p>« INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 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 ». ou ▪ chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. »

SMR	Le SMR est important.
ASMR	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 INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Ces spécialités sont des traitements de seconde intention dans le traitement continu de l'asthme persistant modéré à sévère :</p> <ul style="list-style-type: none"> • chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β_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 β_2-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	6 mai 2013 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2013	
	R	Système respiratoire
	R03	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
	R03A	Adrénergiques pour inhalation
	R03AK	Adrénergiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
	R03AK07	formotérol

02 CONTEXTE

INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER est une nouvelle forme pharmaceutique de l'association fixe béclométasone/formotérol présentée en poudre pour inhalation. Sa formulation permet, comme celle de INNOVAIR/FORMODUAL, l'obtention d'une poudre de granulométrie extrafine. Ainsi, 100 µg de béclométasone en poudre « extrafine » administrée par INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER correspondent à 250 µg de béclométasone d'une formulation « non-extrafine ».

NEXTHALER est un dispositif d'inhalation multidose muni d'un compteur de doses. Il est autodéclenché par l'inspiration permettant la délivrance du produit indépendamment du débit inspiratoire, dans l'intervalle des débits que la population des patients concernés peut atteindre avec l'inhalateur.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

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

- chez 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 ».

ou

- chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

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

04 POSOLOGIE

« Voie inhalée

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

Compte tenu de sa distribution en particules ultrafines, un ajustement de la posologie peut être nécessaire lorsqu'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER est initié en remplacement d'une spécialité délivrant des particules ultrafines. Un ajustement de la posologie n'apparaît pas nécessaire lors du remplacement d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER solution pour inhalation en flacon pressurisé, par INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER, poudre pour inhalation.

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

Une à deux inhalations deux fois par jour.

La dose journalière maximale est de 4 inhalations par jour.

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

La sécurité et l'efficacité d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Il n'existe pas de données avec INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER chez l'enfant de moins de 12 ans. Les données actuellement disponibles chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans sont résumées dans les rubriques 4.8 et 5.1¹, mais elles sont insuffisantes pour établir les recommandations relatives à la posologie adaptée.

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

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

Populations spécifiques :

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

Il n'existe pas de donnée concernant l'emploi d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 5.2²). »

¹ Rubriques du RCP : « Effets indésirables » et « Propriétés pharmacodynamiques »

² Rubrique du RCP : « Propriétés pharmacocinétiques »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le traitement de l'**asthme intermittent** requiert seulement la prise de bêta-2 agonistes de courte durée d'action inhalés lorsqu'une gêne respiratoire apparaît.

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

Un traitement de fond est associé au traitement des symptômes (bêta-2 agonistes de courte durée d'action inhalés à la demande) :

Asthme léger :

Traitement anti-inflammatoire quotidien par corticothérapie inhalée à faible dose. Le montélukast peut être utilisé en traitement additif à la corticothérapie inhalée lorsque celle-ci ne suffit pas à contrôler les symptômes d'asthme ou en monothérapie comme alternative aux corticoïdes inhalés à faibles doses chez les patients sans antécédent récent de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale, et dont l'incapacité à adhérer à un traitement par corticoïde inhalé est démontrée.

Asthme modéré :

- Augmentation de la dose de corticoïde inhalé afin de contrôler au mieux la composante inflammatoire
- Ou association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action, au montélukast ou à la théophylline à libération prolongée. Les bêta-2 agonistes de longue durée d'action ne doivent être prescrits que conjointement à la corticothérapie inhalée.

Asthme sévère :

Le traitement de fond nécessite le plus souvent l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée, de bronchodilatateurs d'action prolongée (bêta-2 agoniste de longue durée d'action, théophylline à libération prolongée, voir un anticholinergique), et d'une corticothérapie orale. Il faut à ce stade différencier les cures courtes de corticoïdes oraux (6 à 8 jours) et la corticothérapie orale continue qui ne doit jamais être poursuivie sans que le médecin ne procède à des tentatives régulières visant à en réduire le niveau ou à la supprimer. Le but de l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée et de bronchodilatateurs d'action prolongée est de retarder ou réduire au minimum le recours à une corticothérapie orale continue.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les médicaments strictement comparables à INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER sont les autres associations fixes corticoïdes / bêta-2 agoniste de longue durée d'action ayant les mêmes indications dans le traitement de l'asthme persistant.

béclométasone / formotérol : INNOVAIR et FORMODUAL 100/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé.

fluticasone / salmétérol : SERETIDE 50/25 µg, 125/25 µg et 250/25 µg par dose, suspension pour inhalation
SERETIDE DISKUS 100/50 µg, 250/50 µg et 500/50 µg par dose, poudre pour inhalation

budésonide / formotérol : SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg, 200/6 µg et 400/12 µg par dose, poudre pour inhalation

Le service médical rendu par l'ensemble de ces spécialités est important.

Dans les mêmes indications, les spécialités inhalées à base de corticoïde ou de bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action administrées de façon concomitante peuvent être utilisées.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs les plus pertinents sont les spécialités INNOVAIR et FORMODUAL 100/6 µg par dose en solution pour inhalation en flacon pressurisé.

07 INFORMATIONS INTERNATIONALES SUR LE MEDICAMENT

Notifications nationales en cours en Autriche, Allemagne, Grèce, Hongrie, Italie, Pays-Bas, Pologne, Slovaquie, Slovénie et Espagne.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

L'évaluation de l'efficacité clinique d'INNOVAIR repose principalement sur une étude de non-infériorité ayant comparé pendant 3 mois l'association fixe béclométasone/formotérol 100/6 µg par dose délivré à l'aide du dispositif NEXHALER (INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER) à la même association formulée en spray (INNOVAIR/FORMODUAL) chez des patients âgés de 12 ans et plus atteints d'asthme persistant modéré à sévère. Dans cette étude, les médicaments ont été administrés à raison de 1 inhalation x 2 par jour et 2 inhalations x 2 par jour.

Une étude complémentaire randomisée, en double aveugle a comparé pendant 8 semaines ces mêmes associations à la seule posologie de 1 inhalation x 2 par jour.

Etude pivot de non-infériorité versus INNOVAIR/FORMODUAL (étude CT02) :

L'objectif principal de cette étude, randomisée en double aveugle, double placebo, était de démontrer la non-infériorité de la forme poudre pour inhalation par rapport à la forme spray pour l'association fixe béclométasone/formotérol 100/6 µg par dose selon 2 posologies, 1 ou 2 inhalations 2 fois par jour pendant 12 semaines, en termes de variation du VEMS matinal pré-dose à 12 semaines.

Les patients inclus avaient un asthme persistant modéré à sévère, insuffisamment contrôlé dans les 2 semaines précédant l'inclusion malgré un traitement par corticoïde inhalé (< 2000 µg équivalent béclométasone en monothérapie, caractérisé par :

- volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) < 80 % de la valeur théorique
- 1 ou plusieurs symptômes :
- symptômes dans la journée > 2 fois/semaine
 - toute limitation d'activité
 - besoin de médicament de secours > 2 fois/semaine
 - score ACQ³ > 1,5

³ Asthma Control Questionnaire : comporte 7 questions (5 symptômes, VEMS en % de la valeur théorique et consommation de bronchodilatateur de secours) dont les réponses sont cotées de 0 à 6 (aggravation

- capacité inspiratoire ≥ 40 L/min.

Le critère de jugement principal était la variation du VEMS matinal pré-dose à 12 semaines par rapport à la valeur initiale.

Il pouvait être conclu à la non-infériorité de la forme poudre par rapport à la forme spray si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC_{95%}) était supérieur au seuil de non-infériorité de -0,2 L. Les hypothèses de non-infériorité devaient être démontrées pour chacune des posologies.

Résultats :

Un total de 696 patients a été randomisé. Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes : ils étaient âgés de 40 ans en moyenne, avaient un VEMS moyen de 2,1 L et une capacité vitale forcée (CVF) moyenne de 2,9 L.

Après 12 semaines, une augmentation du VEMS cliniquement significative (300 mL à 470 mL) a été observée dans tous les groupes. La non-infériorité de la forme poudre pour inhalation à la forme spray a été démontrée pour chacune des deux posologies étudiées avec une borne inférieure de l'IC_{95%} de la différence entre les traitements supérieure au seuil de non-infériorité de -0,2 L (voir tableau 1).

Tableau 1 : Variation moyenne du VEMS matinal pré-dose (population PP)

Association béclométasone / formotérol 100/6 µg par dose	Variation du VEMS matinal pré-dose (L) à 12 semaines	Différence entre les groupes	IC _{95%}
1 inhalation x 2 / jour			
Poudre pour inhalation (n = 159)	0,30 ± 0,41	-0,104 ± 0,048	[-0,199 ; -0,009]
Spray (n = 154)	0,40 ± 0,50		
2 inhalations x 2 / jour			
Poudre pour inhalation (n = 161)	0,39 ± 0,42	-0,082 ± 0,048	[-0,176 ; 0,011]
Spray (n = 158)	0,47 ± 0,46		

Etude complémentaire de non-infériorité versus INNOVAIR/FORMODUAL à posologie faible (étude CT03) :

L'objectif principal de cette étude, randomisée en double aveugle, était de démontrer la non-infériorité de la forme poudre pour inhalation par rapport à la forme spray de l'association fixe béclométasone/formotérol 100/6 µg par dose à la posologie d'1 inhalation 2 fois par jour pendant 2 mois en termes de variation du débit expiratoire de pointe (DEP). Cette étude comportait également un bras béclométasone 100 µg, 1 inhalation matin et soir (étude avec triple placebo).

Les patients inclus étaient des adultes asthmatiques depuis plus de 6 mois, ayant un asthme réversible (variation du VEMS ≥ 12 % et ≥ 200 mL 30 min après l'inhalation de 400 µg de salbutamol), contrôlé sous traitement, ayant les caractéristiques suivantes :

- VEMS > 80 % de la valeur théorique
- score ACQ $< 1,25$
- traitement par corticoïde inhalé à la dose moyenne (< 1000 µg d'équivalent béclométasone) ou une faible dose d'association fixe corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action telle que fluticasone/salmétérol 500/100 µg /jour
- capacité inspiratoire ≥ 40 L/min.

Le critère de jugement principal était la variation moyenne du DEP à 8 semaines par rapport à la valeur initiale.

maximale). Le score total correspond à la moyenne des scores individuels. L'asthme est considéré contrôlé lorsque le score ACQ est < 1 , entre 0,75 et 1,25 l'asthme est contrôlé ou pratiquement contrôlé. La différence minimale cliniquement pertinente est de 0,5.

Il pouvait être conclu à la non-infériorité de la forme poudre par rapport à la forme spray si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC_{95%}) était supérieure ou égale au seuil de non-infériorité de -15 L/min.

Résultats :

Un total de 755 patients a été randomisé. Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes : ils étaient âgés de 44 ans en moyenne, avaient un VEMS moyen de 3 L et une CVF moyenne de 4 L.

Après 8 semaines, la variation du DEP par rapport à la valeur initiale a été 1,96 L/min avec la forme poudre, de 3,85 L/min avec la forme spray de l'association béclométasone/formotérol et de -7,99 L/min avec la béclométasone (population PP).

La différence entre la forme poudre et la forme spray a été de -1,89 L/min avec un IC_{95%} = [-6,82 ; 3,03]. La non-infériorité de la forme poudre par rapport à la forme spray est démontrée dans la mesure où la borne inférieure de l'IC_{95%} de la différence entre les traitements est supérieure au seuil de non-infériorité pré-défini (-15 L/min).

La forme poudre et la forme spray de l'association béclométasone/formotérol ont été supérieures à la béclométasone seule en termes de variation du DEP matinal pré-dose avec une différence de 9,95 L/min avec la forme poudre et de 11,84 L/min avec la forme spray (p < 0,001), toutefois ces différences ne sont pas cliniquement pertinentes.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Mentions du RCP :

Dans les études cliniques avec INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER, l'effet indésirable le plus fréquent lié au traitement a été un tremblement des extrémités, effet connu du formotérol. Dans une étude de 12 semaines, ils ont été observés avec la posologie la plus élevée (2 inhalations 2 fois/jour), ils sont apparus plus fréquemment au début du traitement et ont été d'intensité légère.

Les autres effets indésirables spécifiques du formotérol (peu fréquents : $\geq 1/1000$ et $< 1/100$) ont été : céphalée, tachycardie, bradycardie sinusale, angine de poitrine, ischémie myocardique et allongement de l'intervalle QTc.

Les effets indésirables spécifiques de la béclométasone (peu fréquents : $\geq 1/1000$ et $< 1/100$) ont été : rhinopharyngite, candidose buccale, dysphonie, irritation de la gorge, irritabilité, diminution du cortisol libre urinaire, diminution du cortisol sanguin, augmentation de la glycémie.

Les autres effets indésirables connus de la béclométasone mais non observés au cours des études avec INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER sont : infections buccales fongiques, syndrome de Cushing, symptômes cushingoïdes, freination surrénalienne, diminution de la densité minérale osseuse, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, cataracte et glaucome.

Les autres effets indésirables connus des bêta-2 agonistes tel que le formotérol sont : palpitations, fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachyarythmie et hypokaliémie potentiellement grave. Des cas d'insomnie, de sensations vertigineuses, d'agitation et d'anxiété ont occasionnellement été rapportés au cours du traitement par formotérol inhalé. Il peut induire également des crampes musculaires et une myalgie.

Des réactions d'hypersensibilité telles que rash, urticaire, prurit, érythème et œdème des yeux, du visage, des lèvres et de la gorge (angio-œdème) ont également été rapportées.

Comme avec les autres traitements par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut survenir, avec une aggravation immédiate du sifflement, de la toux et un essoufflement après l'administration de la dose.

Dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », il est rappelé que ces produits doivent être administrés avec précaution en cas de :

- antécédents cardiaques ;
- thyrotoxicose, diabète, phéochromocytome et hypokaliémie non traitée ;
- tuberculose évolutive ou quiescente et d'infection virale ou fongique des voies respiratoires.

Lorsqu'ils sont utilisés pendant longtemps à fortes doses, les corticoïdes inhalés peuvent induire des effets systémiques tels que : syndrome de Cushing symptômes cushingoïdes, freination surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte, glaucome. Par conséquent, il est important d'examiner le patient régulièrement et de réduire la dose de corticoïde inhalé jusqu'à la dose minimale efficace pour le traitement de l'asthme.

08.3 Résumé & discussion

L'association béclométasone/formotérol 100/6 µg par dose en poudre pour inhalation a été comparée à la même association en spray dans deux études de non-infériorité randomisées en double aveugle chez des patients dont l'asthme n'était pas contrôlé (dans l'étude pivot) et contrôlé (dans l'étude complémentaire).

Dans l'étude pivot, d'une durée de 12 semaines, les deux présentations ont été comparées avec 2 schémas posologiques différents : 1 ou 2 inhalations 2 fois par jour. Les patients inclus (n = 696), âgés de 12 ans et plus, avaient un asthme persistant modéré à sévère, insuffisamment contrôlé dans les 2 semaines précédant l'inclusion malgré un traitement par corticoïde inhalé (< 2000 µg équivalent béclométasone en monothérapie).

Après 12 semaines, une augmentation du VEMS cliniquement significative (300 mL à 470 mL) a été observée dans tous les groupes. La non-infériorité de la forme poudre pour inhalation à la forme spray en termes de variation du VEMS a été démontrée pour les deux posologies étudiées avec une borne inférieure de l'IC_{95%} de la différence entre les traitements supérieure au seuil de non-infériorité de -0,2 L

Dans une étude complémentaire, d'une durée de 8 semaines, les deux présentations ont été comparées avec le schéma posologique faible dose (1 inhalation 2 fois par jour) et versus la béclométasone seule (100 µg, 1 inhalation 2 fois par jour). Les patients inclus (n = 755) étaient des adultes asthmatiques depuis plus de 6 mois, ayant un asthme réversible (variation du VEMS ≥ 12 % et ≥ 200 mL 30 min après l'inhalation de 400 µg de salbutamol), contrôlé sous traitement par corticoïde inhalé à dose moyenne ou par une association fixe corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

Après 8 semaines, la variation du DEP par rapport à la valeur initiale a été 1,96 L/min avec la forme poudre, de 3,85 L/min avec la forme spray de l'association béclométasone/formotérol et de -7,99 L.min avec la béclométasone (population PP).

La différence entre la forme poudre et la forme spray a été de -1,89 L/min, la non-infériorité de la forme poudre par rapport à la forme spray étant démontrée dans la mesure où la borne inférieure de l'IC_{95%} = [-6,82 ; 9,03] de la différence entre les traitements est supérieure au seuil de non-infériorité pré-défini (-15 L/min).

La forme poudre et la forme spray de l'association béclométasone/formotérol ont été supérieures à la béclométasone seule en termes de variation du DEP matinal pré-dose avec une différence de 9,95 L/min avec la forme poudre et de 11,84 L/min avec la forme spray (p 0,001), toutefois ces différences ne sont pas cliniquement pertinentes.

Les événements indésirables imputables au traitement ont été peu fréquents au cours des études cliniques quels que soient les groupes considérés, toutefois, il est rappelé dans les mentions du RCP, les effets indésirables connus, en particulier systémiques, de la béclométasone et du formotérol.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu de la béclométasone et du formotérol.

Il est rappelé que ces produits doivent être administrés avec précaution en cas de :

- antécédents cardiaques ;
- thyrotoxicose, diabète, phéochromocytome et hypokaliémie non traitée ;
- tuberculose évolutive ou quiescente et d'infection virale ou fongique des voies respiratoires.

Lorsqu'ils sont utilisés pendant longtemps à fortes doses, les corticoïdes inhalés peuvent induire des effets systémiques tels que : syndrome de Cushing symptômes cushingoïdes, freination surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte, glaucome. Par conséquent, il est important d'examiner le patient régulièrement et de réduire la dose de corticoïde inhalé jusqu'à la dose minimale efficace pour le traitement de l'asthme.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

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

▮ Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement de fond des patients atteints d'asthme persistant modéré à sévère.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

▮ Il existe des alternatives.

▮ Il s'agit d'un traitement de seconde intention. Il devra être instauré :

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

▮ Intérêt de santé publique :

Les spécialités INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 106/6 µg/dose ne sont pas susceptibles de présenter un intérêt de santé publique compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes et de l'absence d'impact populationnel supplémentaire sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins..) par rapport à la prise en charge actuelle de la l'asthme persistant.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg par dose, poudre pour inhalation est important dans les indications de l'AMM.

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

► Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg par dose, poudre pour inhalation n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg 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.

010.3 Population cible

La population cible de INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg par dose est définie par les patients adultes atteints d'asthme persistant modéré à sévère.

Selon l'enquête du CREDES « L'asthme en France selon les stades de sévérité » (1998), la prévalence de l'asthme dans la population générale est de 5,8 %, ce qui, rapporté à la population française, représente environ 3,8 millions de patients (INED 2012).

Toujours selon cette enquête, 50 % de ces patients auraient un asthme persistant et 21 % un asthme persistant modéré à sévère, ce qui représente une population de 798.000 patients.

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

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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