

## BON USAGE DU MÉDICAMENT

# Quelle place pour les associations fixes corticoïde/bêta-2 mimétique longue durée d'action dans le traitement de fond de l'asthme persistant ?

Quatre associations<sup>1</sup> fixes inhalées de corticoïde et de bêta-2 mimétique de longue durée d'action (LABA) sont remboursables dans le traitement de l'asthme persistant modéré à sévère. Ces associations sont :

Principes actifs	µg/dose	Médicaments
<b>Béclométasone / formotérol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 100/6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ INNOVAIR®</li> <li>■ INNOVAIR NEXTHALER®</li> <li>■ FORMODUAL®</li> </ul>
<b>Budésonide / formotérol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 100/6</li> <li>■ 200/6</li> <li>■ 400/12</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ SYMBICORT TURBUHALER®</li> </ul>
<b>Fluticasone / formotérol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 50/5</li> <li>■ 125/5</li> <li>■ 250/10</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ FLUTIFORM®</li> <li>■ IFFEZA®, AFFERA®</li> </ul>
<b>Fluticasone / salmétérol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 50/25</li> <li>■ 125/25</li> <li>■ 250/25</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ SERETIDE®</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 100/50</li> <li>■ 250/50</li> <li>■ 500/50</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ SERETIDE DISKUS®</li> </ul>

## L'ESSENTIEL

**Des médicaments de seconde intention sans démonstration de différence d'efficacité ou de tolérance entre eux**

- Ces associations fixes ne sont à utiliser qu'en traitement continu de l'asthme persistant, modéré à sévère.
- Ces médicaments sont à prescrire en seconde intention dans les cas où les patients sont :
  - insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et un bêta-2 agoniste de courte durée d'action administrés par voie inhalée « à la demande » ;
  - ou
  - contrôlés par une corticothérapie inhalée associée à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.
- Aucune de ces associations fixes n'a démontré d'avantage clinique par rapport aux autres.

1. RELVAR ELLIPTA (association fixe de fluticasone et vilantérol) n'est pas présenté dans ce document car son service médical rendu est insuffisant. La Commission de transparence a émis un avis défavorable à sa prise en charge par la collectivité dans l'asthme.

## STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

- Le traitement de l'**asthme intermittent** requiert seulement la prise de bêta-2 agonistes de courte durée d'action par voie inhalée lorsqu'une gêne respiratoire apparaît.
- Le traitement de l'**asthme persistant** est fonction du stade. Un traitement de fond est instauré avec un traitement symptomatique :
  - **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 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 être observant à un traitement par corticoïde inhalé est objectivée.
  - **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, voire un anticholinergique) et d'une corticothérapie orale. Il faut à ce stade différencier les cures courtes de corticoïdes oraux (une semaine) 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.**

L'omalizumab, anticorps monoclonal anti-IgE peut être utilisé en traitement additionnel dans l'asthme persistant sévère lorsqu'il est d'origine allergique (IgE élevées avant ou sous traitement) et mal contrôlé par une corticothérapie inhalée à forte dose et un  $\beta$ 2-agoniste de longue durée d'action inhalé. L'omalizumab est une alternative à la corticothérapie orale, aucune étude n'a cependant montré qu'il permettait une épargne en corticoïdes oraux.
- Les associations de corticoïdes inhalés et de bêta-2 mimétique longue durée d'action sont à réserver à la prise en charge de l'asthme persistant, modéré à sévère.
- Le traitement des symptômes repose sur les bêta-2 agonistes de courte durée d'action inhalés à la demande.

## DONNÉES CLINIQUES

- Une étude a montré que l'efficacité de l'association fixe budésonide et formotérol (SYMBICORT TURBUHALER®) était comparable à celle d'un traitement associant budésonide et formotérol administrés séparément. Dans 2 autres études, il n'a pas été observé de différence entre budésonide/formotérol (SYMBICORT TURBUHALER®) et fluticasone/salmétérol (SERETIDE®) à doses fixes sur le nombre de patients ayant atteint une semaine de bon contrôle de l'asthme durant les 7 mois de traitement.
  - L'association fixe de béclométasone et de formotérol 100/6 µg par dose (INNOVAIR®/FORMODUAL®) a été comparé à deux autres spécialités inhalées comportant une association fixe corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action dans 2 études d'une durée de 3 mois chez des patients atteints d'asthme persistant, modéré à sévère, mal contrôlé par un traitement corticoïde inhalé (équivalent béclométasone  $\leq$  1 000 µg/j).
  - INNOVAIR® / FORMODUAL® administré à la posologie de 2 inhalations, 2 fois/jour, a été non-inférieur à SYMBICORT TURBUHALER® (budésonide/formotérol 200/6 µg par dose, 2 inhalations 2 fois/jour) et à SERETIDE® (fluticasone/salmétérol 125/25 µg par dose, 2 inhalations 2 fois/jour).
- Une autre étude a montré l'équivalence en termes d'émalioration du VEMS pré-dose à 12 semaines entre l'association béclométasone/formotérol 400/24 µg/jour en 2 prises et l'association fluticasone/salmétérol 500/100 µg/jour en 2 prises chez des patients dont l'asthme était contrôlé par l'association fluticasone/salmétérol 500/100 µg/jour en 2 prises.

- Une étude d'une durée de 3 mois, chez des adultes atteints d'asthme persistant sévère, a montré la non-infériorité de l'association fluticasone/formotérol (FLUTIFORM®/IFFEZA®/AFFERA® 250/10 µg, 2 inhalations 2 fois par jour) par rapport à l'association de chacun des principes actifs fluticasone (FLIXOTIDE®) 250 µg + formotérol (FORADIL®) 12 µg, 2 inhalations 2 fois par jour.

Une étude randomisée ouverte, d'une durée de 3 mois, chez des adultes atteints d'asthme persistant léger à modéré-sévère, a montré la non-infériorité de l'association fluticasone/formotérol (50/25 µg ou 125/25 µg, 2 inhalations 2 fois/jour) par rapport à l'association fluticasone/salmétérol (SERETIDE®, 50/25 µg ou 125/25 µg, 2 inhalations 2 fois/jour).

Une étude d'une durée de 3 mois, chez des adultes et adolescents (≥ 12 ans) atteints d'asthme persistant modéré à sévère, a montré la non infériorité de l'association fluticasone/formotérol (125/5 µg, 2 inhalations 2 fois par jour) par rapport à l'association fixe budésonide/formotérol 200/6 µg (SYMBICORT®, 2 inhalations 2 fois par jour).

- Aucune étude comparative n'a montré de différence clinique pertinente entre ces associations fixes.

## COÛT DES ASSOCIATIONS FIXES

Médicaments	Posologie	CTJ*
<b>FLUTIFORM® / IFFEZA® / AFFERA®</b> (fluticasone / formotérol)		
50/5 µg/dose	2 doses, 2 fois/jour	0,97 €
125/5 µg/dose		1,24 €
<b>INNOVAIR® / INNOVAIR NEXTHALER® / FORMODUAL®</b> (béclométasone / formotérol)		
100/6 µg/dose	2 doses, 2 fois/jour	1,30 €
<b>SERETIDE®</b> (fluticasone / salmétérol)		
50/25 µg/dose	2 doses, 2 fois/jour	1,21 €
125/25 µg/dose		1,39 €
250/25 µg/dose		1,85 €
<b>SERETIDE DISKUS®</b> (fluticasone / salmétérol)		
100/50 µg/dose	1 dose, 2 fois/jour	1,21 €
250/50 µg/dose		1,39 €
500/50 µg/dose		1,85 €
<b>SYMBICORT TURBUHALER®</b> (budésonide + formotérol)		
100/6 µg/dose	2 doses, 2 fois/jour	1,24 €
200/6 µg/dose		1,42 €
400/12 µg/dose	1 dose, 2 fois/jour	1,40 €

\* Coût de traitement journalier au prix public, à la dose recommandée. Ces médicaments sont remboursés à 65 %.

- La prescription doit toujours observer la plus stricte économie compatible avec la qualité des soins.

## AUTRES CARACTÉRISTIQUES À RETENIR

### ■ Posologie

Voie inhalée. Une ou deux inhalations, 1 à 2 fois par jour selon les médicaments.

### ■ Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des constituants du produit.

### ■ Précautions d'emploi et interactions (voir RCP)

- **Tous les médicaments inhalés** imposent d'enseigner au patient les modalités d'utilisation du dispositif d'inhalation et de vérifier qu'elles sont bien comprises, pour que le traitement soit efficace. Il est bon de rappeler au patient de se rincer la bouche après l'inhalation.
- **Les bêta-2 agonistes** doivent être administrés avec prudence chez les patients atteints d'une affection cardiaque, d'hypokaliémie, d'hypertension artérielle sévère non contrôlée ou d'hyperthyroïdie. Ils ne doivent pas être associés aux bêtabloquants, ni aux autres bêta-2 agonistes.
- **Les corticoïdes inhalés** (béclométasone, budésonide, fluticasone) peuvent entraîner des effets indésirables systémiques, en particulier lors de traitements à forte dose ou au long cours. Ces effets sont plus rares qu'avec les formes orales (notamment syndrome de Cushing, inhibition de la fonction surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome, sensibilité aux infections, amincissement cutané avec fragilité capillaire). Ils ne doivent pas être associés aux inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex. : ritonavir).

### ■ Effets indésirables

- **Les bêta-2 agonistes** entraînent des effets indésirables dont les plus fréquents (1 % à 10 %) sont : céphalées, palpitations, tremblements, irritation légère de la gorge, toux, enrouement.
- **Avec les associations bêta-2 agoniste + corticoïde** s'ajoute la candidose oropharyngée (qui peut être évitée en se rinçant la bouche après chaque inhalation) aux éventuels effets indésirables des bêta-2 agonistes.

**Tout nouveau médicament invite à une vigilance accrue sur les effets indésirables.** Pour déclarer un effet indésirable, utilisez la fiche de signalement de pharmacovigilance disponible sur <http://ansm.sante.fr>. Le RCP est également disponible sur le site de l'ANSM.



Validé par la Commission de la Transparence de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la Transparence. Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)