

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 décembre 2014

RELVAR ELLIPTA 92/22 µg, poudre pour inhalation en récipient unidose

B/30 doses (CIP : 34009 276 199 6 0)

RELVAR ELLIPTA 184/22 µg, poudre pour inhalation en récipient unidose

B/30 doses (CIP : 34009 276 201 0 2)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

DCI	Furoate de fluticasone, vilanterol
Code ATC (2014)	R03AK10 (association corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	<u>Indication dans l'asthme :</u> « RELVAR ELLIPTA est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, dans les situations où l'utilisation d'un médicament associant un corticoïde par voie inhalée et un bronchodilatateur 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 ». <u>Indication dans la BPCO :</u> « 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. »

SMR	Insuffisant
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	L'intérêt clinique d'associer le vilanterol au furoate de fluticasone n'a pas été démontré versus furoate de fluticasone en monothérapie. Il est limité versus propionate de fluticasone. Aucune donnée clinique pertinente ne permet de situer la place de cette association par rapport aux autres associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action. En conséquence, RELVAR ELLIPTA 92/22 µg et 184/22 µg n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	13/11/2013 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2014	
	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
	R03AK10	Furoate de fluticasone/vilanterol

02 CONTEXTE

RELVAR ELLIPTA est une nouvelle association fixe inhalée d'un corticoïde (furoate de fluticasone) et un bronchodilatateur de longue durée d'action (vilanterol) ayant obtenu une AMM dans l'asthme persistant chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans et dans le traitement symptomatique continu de la BPCO (voir le libellé des indications ci-dessous).

Deux dosages sont disponibles : RELVAR ELLIPTA 92/22 µg et 184/22 µg. Le dosage 184/22 µg a une AMM uniquement dans l'asthme persistant.

Cette spécialité est examinée par la Commission de la transparence dans le cadre d'une demande d'inscription Sécurité Sociale et Collectivités pour ses deux indications. Pour plus de clarté, ces deux indications font l'objet de deux avis séparés.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Asthme

RELVAR ELLIPTA est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, dans les situations où l'utilisation d'un médicament associant un corticoïde par voie inhalée et un bronchodilatateur 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 ».**

Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)

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 ».

04 POSOLOGIE

« Adultes et adolescents de 12 ans et plus :

Une inhalation de RELVAR ELLIPTA 92/22 microgrammes une fois par jour.

Généralement, les patients ressentent une amélioration de leur fonction respiratoire dans les 15 minutes qui suivent l'inhalation de RELVAR ELLIPTA.

Cependant, il conviendra de les informer qu'une utilisation quotidienne est nécessaire pour contrôler les symptômes de l'asthme et que le traitement doit être poursuivi même en cas de disparition des symptômes.

Si les symptômes surviennent entre les prises, un bronchodilatateur bêta2-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée doit être utilisé pour obtenir un soulagement immédiat.

Une dose initiale de 92/22 microgrammes de RELVAR ELLIPTA doit être envisagée pour les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus ayant besoin de doses faibles à moyennes de corticoïdes inhalés associées à un bronchodilatateur bêta2-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Si cette dose apparaît insuffisante pour le contrôle de l'asthme, la dose peut être augmentée à 184/22 microgrammes ce qui pourrait améliorer le contrôle de l'asthme.

Les patients doivent être régulièrement évalués par un professionnel de santé afin de s'assurer que le dosage de furoate de fluticasone/vilanterol qu'ils reçoivent reste optimal. Il ne sera modifié que sur avis médical. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace avec laquelle le contrôle des symptômes est maintenu.

RELVAR ELLIPTA 184/22 microgrammes doit être envisagé pour les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus ayant besoin d'une dose plus élevée de corticoïde inhalé associée à un bronchodilatateur bêta2-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Chez les patients asthmatiques, le dosage de RELVAR ELLIPTA, contenant la dose de furoate de fluticasone (FF) appropriée à la sévérité de leur maladie doit être utilisé. Dans l'asthme, le furoate de fluticasone (FF) 100 microgrammes une fois par jour (FF 92 µg en dose délivrée) est approximativement équivalent au propionate de fluticasone (FP) 250 microgrammes deux fois par jour tandis que FF 200 (FF 184 µg en dose délivrée) microgrammes une fois par jour est approximativement équivalent au FP 500 microgrammes deux fois par jour.

Enfants de moins de 12 ans :

La sécurité et l'efficacité de RELVAR ELLIPTA chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies dans l'asthme.

Aucune donnée n'est disponible. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le suivi du patient étant centré sur le contrôle de l'asthme, 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 d'action brève inhalés que lorsqu'une gêne respiratoire apparaît.
- Le traitement de l'asthme persistant est fonction du stade de sévérité.
- 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-AFSSAPS¹ (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 agoniste 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.

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.

¹ 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

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.

Spécialité Laboratoire	DCI	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/ non
SERETIDE DISKUS Poudre pour inhalation GSK	Propionate de fluticasone/ Salmeterol	SERETIDE est indiqué en 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.	27/09/2000	Important	Compte tenu de l'association du corticoïde au β -2 agoniste qui devrait permettre de limiter le nombre de patients asthmatiques prenant des β -2 agonistes de longue durée d'action sans traitement anti-inflammatoire de fond, Seretide Diskus apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV en terme d'observance par rapport à l'administration séparée d'un β -2 agoniste de longue durée d'action et d'un glucocorticoïde.	Oui
SERETIDE Solution pour inhalation GSK	Propionate de fluticasone/ Salmeterol	SERETIDE est indiqué en 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.	27/06/2001	Important	SERETIDE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à SERETIDE DISKUS (complément de gamme).	Oui
SYMBICORT TURBUHALER Poudre pour inhalation Astra Zeneca	Budésonide/ Formoterol	Symbicort Turbuhaler est indiqué en 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	09/05/2001	Important	SYMBICORT TURBUHALER partage l'amélioration du service médical rendu par SERETIDE DISKUS (niveau IV, avis du 27 septembre 2000) en termes d'observance par rapport à l'administration séparée d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action et d'un glucocorticoïde.	Oui

Spécialité Laboratoire	DCI	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/ non
		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. Note : le dosage Symbicort Turbuhaler 100/6 microgrammes par dose n'est pas adapté au traitement de l'asthme persistant sévère.				
INNOVAIR/ FORMODUAL Solution pour inhalation Chiesi	Béclométasone / Formoterol	INNOVAIR / FORMODUAL 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 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. Note : INNOVAIR / FORMODUAL ne correspond pas au traitement adapté de la crise d'asthme aiguë.	07/11/2007	Important	INNOVAIR 100/6 µg par dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé, association fixe de béclométasone et de formoterol, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités inhalées contenant une association fixe corticoïde / bêta-2 agoniste de longue durée d'action.	Oui
INNOVAIR NEXTHALER/ FORMODUAL NEXTHALER Poudre pour inhalation Chiesi	Béclométasone / Formotérol	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.	20/11/2013	Important	Les spécialités INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg par dose, poudre pour inhalation n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux spécialités 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.	Oui
FLUTIFORM / IFFEZA / AFFERA	Propionate de fluticasone/	« Flutiform/Iffeza/Affera est indiqué en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un	26/06/2013	Important	Les spécialités FLUTIFORM/IFFEZA/AFFERA dans leurs différents dosages n'apportent pas	Oui

Spécialité Laboratoire	DCI	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/ non
Solution pour inhalation Mundi Pharma	Formoterol	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. » Flutiform/Iffeza/Affera 50/5 et 125/5 µg/dose sont indiqués chez l'adulte et l'adolescent ≥ 12 ans et Flutiform/Iffeza/Affera 250/10 µg/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé est indiqué uniquement chez l'adulte. Ce dosage n'est pas commercialisé à la date de soumission du présent dossier.			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.	

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Japon	OUI	Asthme
Royaume-Uni	OUI	Asthme
Allemagne	OUI	Asthme
Norvège	OUI	Asthme
Danemark	OUI	Asthme
Suisse	OUI	Asthme
Bulgarie	OUI	Asthme
Finlande	OUI	Asthme
Australie	OUI	Asthme
Irlande	OUI	Asthme
Luxembourg	OUI	Asthme
Belgique	OUI	Asthme
Pays-Bas	OUI	Asthme
Espagne	En cours	
Italie	En cours	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni à l'appui de sa demande :

- 3 études pivots randomisées en double aveugle versus corticoïde inhalé en monothérapie :
 - une étude versus furoate de fluticasone (FF) (HZA106837)
 - une étude versus furoate de fluticasone et placebo (HZA106827)
 - une étude versus furoate de fluticasone et versus propionate de fluticasone (FP)
- une étude complémentaire versus l'association fixe propionate de fluticasone/salmétérol (FP/S : SERETIDE DISKUS)
- une étude de comparaison mixte (« mixed-treatment comparison ») versus les autres associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

8.1.1 Etudes versus corticoïde inhalé en monothérapie

Etude HZA106837 Versus furoate de fluticasone	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de l'association furoate de fluticasone / vilanterol (FF/VI) 92/22 µg/j <i>versus</i> FF 92 µg/j pendant 12 semaines chez des patients adultes et adolescents avec un asthme persistant.
Méthode	Etude comparative versus comparateur actif, randomisée en double aveugle.
Critères d'inclusion	▪ Age ≥ 12 ans ▪ Asthme persistant non contrôlé² au moment de la randomisation, traités par un corticoïde inhalé (CSI), avec ou sans bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA) associé, depuis au moins 12 semaines. ▪ Traitement de l'asthme par des CSI à doses faibles (FP 200 µg à 500 µg par jour ou à une dose équivalente d'un autre CSI) ou par des doses faibles et stables d'association CSI/LABA (FP/S 100/50 µg 2 fois par jour ou dose équivalente) pendant ≥ 4 semaines avant la visite d'inclusion. ▪ VEMS pré-bronchodilatateur entre 50 à 90 % de la valeur théorique. ▪ Réversibilité du VEMS ≥ 12 % et ≥ 200 mL dans les 10 à 40 minutes suivant 2-4 inhalations de salbutamol à l'entrée dans l'étude (screening). ▪ Antécédent d'au moins une exacerbation nécessitant un traitement par corticoïde oral ou une visite aux urgences dans les 12 mois précédant la période de sélection.
Groupes de traitement	▪ FF 92 µg 1 fois/j ▪ FF/VI 92/22 µg 1 fois/j
Déroulement de l'étude	Période de traitement pendant 12 semaines précédée d'une période de sélection durant laquelle les patients continuaient leur traitement habituel par CSI.
Traitements associés	Traitement de secours : spray de salbutamol.
Critère de jugement principal	Probabilité ajustée de survenue de ≥ 1 exacerbation sévère d'asthme à 52 semaines. La sévérité de l'asthme était validée par un comité selon les critères établis dans le protocole.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Il a été estimé qu'un effectif de 1000 patients par groupe donnerait une puissance de 90 % à l'étude pour permettre de mettre en évidence une diminution du risque d'exacerbation sévère avec l'association par rapport au FF de 30 % avec un risque α de 0,05, de 35 % avec un risque α de 0,01 et de 40 % avec un risque α de 0,001. Cette estimation a tenu compte d'un pourcentage de perdus de vue de 10 % et du fait que 20 % des patients du groupe FF auraient ≥ 1 exacerbation sévère au cours de l'année.
Analyse statistique	Le délai jusqu'à la survenue de la première exacerbation sévère a été analysé par un modèle de régression de Cox ajusté sur la sévérité initiale de la maladie (évaluée par le VEMS à la randomisation), le sexe, l'âge et la région afin de comparer les deux bras de traitement (FF/VI vs. FF). L'analyse principale a été conduite sur la population ITT et confirmée par une analyse sur la population PP. L'hypothèse de l'essai reposait sur une diminution du risque d'au moins 30 % au seuil de 5 % (sous l'hypothèse d'une proportion de patients ayant au moins une exacerbation sévère de 20

² Définition du non contrôle de l'asthme : utilisation documentée d'albutérol/salmétérol et/ou symptômes d'asthme pendant au moins 3 jours au cours des 7 jours précédant la période de sélection.

% dans le bras FF).

Population ITT : tous les patients inclus ayant reçu au moins une dose de traitement.

Une analyse intermédiaire était prévue au protocole, cependant aucune gestion de l'inflation du risque α n'a été mise en place. L'inflation du risque α n'a pas été prise en compte non plus pour les critères de jugement secondaires de l'étude.

Résultats :

Un total de 2020 patients a été randomisé dans l'étude et 2019 ont reçu au moins une dose de traitement (ITT) dont 1010 dans le groupe FF/VI et 1009 dans le groupe FF.

Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude prématurément est de 13 %, principalement pour retrait de consentement (5 %).

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes.

Les patients inclus, âgés en moyenne de 41,7 ans, étaient majoritairement des femmes (67 %).

L'ancienneté moyenne de l'asthme était de 15,54 ans et le VEMS moyen à l'inclusion était de 71,9 % de la valeur théorique. Le pourcentage moyen de réversibilité du VEMS après l'administration d'un bronchodilatateur était de 24,4 %.

Tous les patients, à l'exception d'un patient, ont eu au moins une exacerbation au cours de l'année précédant l'inclusion. La majorité des patients ont eu une (57 %) ou 2 (24%) exacerbations au cours de l'année précédente.

Critère de jugement principal : Probabilité ajustée de survenue de ≥ 1 exacerbation sévère d'asthme à 52 semaines.

La probabilité ajustée de survenue de ≥ 1 exacerbation sévère d'asthme à 52 semaines a été plus faible dans le groupe FF/VI que dans le groupe FF : 12,8 % versus 15,9 %, HR = 0,795, IC_{95%} = [0,642 ; 0,985], p = 0,036.

Etude HZA106827 Versus furoate de fluticasone et versus placebo	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de l'association furoate de fluticasone / vilanterol (FF/VI) 92/22 µg/j <i>versus</i> FF 92 µg/j pendant 12 semaines chez des patients adultes et adolescents avec un asthme persistant.
Méthode	Etude comparative versus comparateur actif, randomisée en double aveugle. Randomisation stratifiée sur le traitement de l'asthme en cours : corticoïde inhalé (CSI) ou association corticoïde inhalé + bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA).
Critères d'inclusion	▪ Age ≥ 12 ans ▪ Asthme persistant non contrôlé³ au moment de la randomisation, traités par CSI, avec ou sans LABA associé, depuis au moins 12 semaines ▪ Traitement de l'asthme par des CSI à doses faibles (FP 200 µg à 500 µg par jour ou à une dose équivalente d'un autre CSI) ou par des doses faibles et stables d'association CSI/LABA (FP/S 100/50 µg 2 fois par jour ou dose équivalente) pendant ≥4 semaines avant la visite d'inclusion ▪ VEMS pré-bronchodilatateur entre 40 à 90 % de la valeur théorique ▪ Réversibilité du VEMS ≥ 12 % et ≥ 200 mL dans les 10 à 40 minutes suivant 2-4 inhalations de salbutamol à l'entrée dans l'étude (screening).
Groupes de traitement	▪ FF/VI 92/22 µg 1 fois/j ▪ FF 92 µg 1 fois/j ▪ Placebo
Déroulement de l'étude	Période de traitement pendant 12 semaines précédée d'une période de sélection de 4 semaines durant laquelle les patients continuaient leur traitement habituel par CSI.
Traitements associés	Traitement de secours : spray de salbutamol.
Co-critères de jugement principaux	▪ Variation du VEMS résiduel à la semaine 12 par rapport à la valeur l'inclusion. ▪ Variation du VEMS moyen pondéré sur 24 heures à la semaine 12 par rapport à la valeur à l'inclusion.
Principaux critères de jugement secondaires	Séquence hiérarchique : 1. Pourcentage de jours sans traitement de secours 2. Pourcentage de jours sans symptômes 3. Variation du score AQLQ (+12)⁴
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Il a été estimé qu'un effectif de 190 patients par groupe donnerait une puissance de 83 % à l'étude sur l'hypothèse d'un écart-type de 405 mL pour le VEMS, 325 mL pour le VEMS moyen pondéré sur 24 h et de 30 % pour le pourcentage de jours sans traitement de secours pour un risque α de 5 % et en tenant compte d'un pourcentage d'arrêts prématurés de l'étude de 5 % au cours des 2 premières semaines et de 10 à 20 % sur la période totale de l'étude.

³ Définition du non contrôle de l'asthme : score de symptômes d'asthme diurnes et nocturnes ≥ 1 et/ou utilisation quotidienne de salbutamol/albutérol au moins 4 jours au cours des 7 jours consécutifs précédant la période de sélection.

⁴ Echelle de qualité de vie AQLQ (+12) adaptée aux 12 ans et plus, basée sur un questionnaire comportant 32 questions réparties sur 4 domaines (symptômes, limitation des activités, fonction émotionnelle et stimuli environnementaux). Chaque réponse est cotée sur une échelle de 7 points (de 7 = pas d'altération à -1 = sévèrement altéré). Le score total est la moyenne des scores des 32 réponses.

Analyse statistique

Les différents tests de comparaison pour les co-critères de jugement principaux et les critères de jugement secondaires ont été réalisés selon une procédure hiérarchisée selon la séquence suivante :

Niveau 1 : les 6 comparaisons suivantes doivent être statistiquement significatives au seuil 0,05 pour passer aux comparaisons du niveau 2.

VEMS résiduel : FF/VI versus placebo

FF/VI versus FF

FF versus placebo

VEMS moyen pondéré sur 24 h: FF/VI versus placebo

FF/VI versus FF

FF versus placebo

Niveau 2 : l'analyse de chaque critère est dépendante de la signification statistique au seuil de 0,05 obtenue pour toutes les comparaisons du critère précédent dans la hiérarchie.

1 – % de jours sans traitement de secours : FF/VI versus placebo

FF/VI versus FF

FF versus placebo

2 – % de jours sans symptômes : FF/VI versus placebo

FF/VI versus FF

FF versus placebo

3 – Score AQLQ (+12) : FF/VI versus placebo

FF/VI versus FF

Remarque :

Une procédure hiérarchique descendante à 2 niveaux a été prévue au protocole afin de gérer la multiplicité des tests et l'inflation du risque alpha, toutefois, celle-ci n'est que partielle puisque qu'elle ne tient pas compte de la multiplicité des tests au sein du niveau 1 pour les deux co-critères de jugement principaux et les 6 comparaisons prévues.

Résultats :

Un total de 610 patients a été randomisé dans l'étude et 609 ont reçu au moins une dose de traitement (ITT) dont 201 dans le groupe FF/VI, 205 dans le groupe FF et 203 dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude prématurément est de 15 %. Ce pourcentage a été plus important dans le groupe placebo (26 % versus 11 % et 10 % dans les groupes FF/VI et FF). La raison principale d'arrêt de traitement dans le groupe placebo était le manque d'efficacité (6 % versus 3 % dans les groupes FF/VI et FF).

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes.

Les patients inclus, âgés en moyenne de 39,7 ans, étaient majoritairement des femmes (58 %).

L'ancienneté moyenne de l'asthme allait de 11,31 à 13,19 ans et le VEMS moyen pré-bronchodilatateur à l'inclusion était de 70,4 % de la valeur théorique. Le pourcentage moyen de réversibilité du VEMS après l'administration d'un bronchodilatateur était de 28,7 %.

Co-critères de jugement principaux :

Variation du VEMS résiduel à la semaine 12 par rapport à l'inclusion :

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes FF/VI et FF (différence de 36 mL, NS) sur la variation du VEMS résiduel à la semaine 12 par rapport à l'inclusion.

Une différence statistiquement significative a été observée sur la variation du VEMS à la semaine 12 par rapport à l'inclusion :

- entre le groupe FF/VI et le placebo (différence de 172 mL en faveur du groupe FF/VI, $p < 0,001$),
- entre le groupe FF et le groupe placebo (différence de 136 mL en faveur du groupe FF, $p = 0,002$),

toutefois ces différences ne sont pas cliniquement pertinentes.

Variation du VEMS moyen pondéré sur 24 h à la semaine 12 :

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes FF/VI et FF (différence de 116 mL, NS) sur la variation du VEMS pondéré sur 24 h à la semaine 12.

Une différence statistiquement significative a été observée sur la variation du VEMS pondéré sur 24 h à la semaine 12 par rapport à l'inclusion :

- entre le groupe FF/VI et le placebo (différence de 302 mL en faveur du groupe FF/VI, $p < 0,001$),
- entre le groupe FF et le groupe placebo (différence de 186 mL en faveur du groupe FF, $p = 0,003$).

Seule la différence entre FF/VI et le placebo est cliniquement pertinente.

Selon la procédure de hiérarchisation des tests, en l'absence de différence significative sur l'ensemble des 6 comparaisons pour les deux co-critères de jugement principaux, l'analyse des critères de jugement secondaire ne peut être poursuivie.

Etude HZA106829 Versus furoate de fluticasone et versus propionate de fluticasone	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de l'association furoate de fluticasone / vilanterol (FF/VI) 184/22 µg/j <i>versus</i> FF 184 µg/jet <i>versus</i> PF 500 µg/j pendant 24 semaines chez des patients adultes et adolescents avec un asthme persistant.
Méthode	Etude comparative versus comparateurs actifs, randomisée en double aveugle et double placebo. Randomisation stratifiée sur le traitement de l'asthme en cours : CSI ou association CSI + LABA.
Critères d'inclusion	▪ Age ≥ 12 ans ▪ Asthme persistant depuis au moins 12 semaines ▪ Asthme non contrôlé⁵ ▪ Traitement de l'asthme par des CSI à doses faibles ou moyenne (FP 500 µg par jour ou à une dose équivalente d'un autre CSI) ou par des doses moyennes et stables d'association CSI/LABA (FP/S 250/50 µg 2 fois par jour ou dose équivalente) pendant ≥ 4 semaines avant la visite d'inclusion ▪ VEMS pré-bronchodilatateur entre 40 à 90 % de la valeur théorique Réversibilité du VEMS ≥ 12 % et ≥ 200 mL dans les 10 à 40 minutes suivant 2-4 inhalations de salbutamol à l'entrée dans l'étude (screening).
Groupes de traitement	▪ FF/VI 184/22 µg 1 fois/j ▪ FF 184 µg 1 fois/j ▪ FP 500 µg 2x/j
Déroulement de l'étude	Période de traitement pendant 24 semaines précédée d'une période de sélection durant laquelle les patients prenaient un CSI.
Traitements associés	Traitement de secours : spray d'albutérol/salbutamol.
Co-critères de jugement principaux	▪ Variation du VEMS résiduel à la semaine 24 par rapport à la valeur à l'inclusion. ▪ Variation du VEMS moyen pondéré sur 24 heures à la semaine 24 par rapport à la valeur à l'inclusion.
Principaux critères de jugement secondaires	1. Suite de la séquence hiérarchique : 2. Pourcentage de jours sans traitement de secours 3. Pourcentage de jours sans symptômes 4. - Variation du score AQLQ (+12)⁶

⁵ Définition du contrôle de l'asthme : score combiné des symptômes diurnes et nocturnes ≥ 3 et/ou utilisation quotidienne d'albutérol/salbutamol pendant au moins 4 jours au cours des 7 jours consécutifs précédant la période de sélection.

Calcul du nombre de sujets nécessaires	Il a été estimé qu'effectif de 196 patients par groupe donnerait une puissance de 92 % à l'étude sur l'hypothèse d'une différence entre FF/VI et FF de 150 mL pour la variation du VEMS par rapport à l'inclusion avec un écart-type de 405 mL et de 175 mL sur la variation du VEMS moyen pondéré sur 24 h pour un risque α de 5 % et en tenant compte d'un pourcentage d'arrêts prématurés de l'étude de 4 % au cours des 2 premières semaines et de 15 % sur la période totale de l'étude.
Analyse statistique	Les différents tests de comparaison pour les co-critères de jugement principaux et les critères de jugement secondaires ont été réalisés selon une procédure hiérarchisée selon la séquence suivante : 1 – VEMS résiduel : FF/VI 184/22 μg versus FF 184 μg 2 – VEMS moyen pondéré sur 24 h : 184/22 μg versus FF 184 μg 3 – % de jours sans traitement de secours : 184/22 μg versus FF 184 μg 4 – % de jours sans symptômes : 184/22 μg versus FF 184 μg 5 – Score AQLQ (+12) : 184/22 μg versus FF 184 μg

Remarque :

Une procédure hiérarchique descendante à 2 niveaux a été prévue au protocole afin de gérer la multiplicité des tests et l'inflation du risque alpha, toutefois, celle-ci n'est que partielle puisque qu'elle ne tient pas compte de la multiplicité des tests au sein du niveau 1 pour les deux co-critères de jugement principaux et les 6 comparaisons prévues.

Résultats :

Un total de 586 patients a été randomisé et reçu au moins une dose de traitement (ITT) dont 197 dans le groupe FF/VI, 194 dans le groupe FF et 195 dans le groupe FP.

Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude prématurément est de 19 %. Ce pourcentage a été plus important dans le groupe FF (25 % versus 14 % et 17 % dans les groupes FF/VI et FP). La raison principale d'arrêt de traitement dans les groupes FF et FP a été le manque d'efficacité (11 % et 9 % respectivement, versus 3 % dans le groupe FF/VI). Dans le groupe FF/VI, la raison principale d'arrêt prématuré de l'étude a été la survenue d'un événement indésirable (4 %) et un arrêt selon la décision de l'investigateur (4 %).

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes.

Les patients inclus, âgés en moyenne de 46,2 ans, étaient majoritairement des femmes (59 %).

L'ancienneté moyenne de l'asthme était de 15,5 ans et le VEMS moyen pré-bronchodilatateur à l'inclusion était de 63,3 % de la valeur théorique.

Co-critères de jugement principaux :

Variation du VEMS résiduel à la semaine 24 par rapport à l'inclusion :

La variation du VEMS résiduel à la semaine 24 par rapport à l'inclusion a été de 394 mL dans le groupe FF/VI, de 201 mL dans le groupe FF et de 183 mL dans le groupe FP.

Il a été mis en évidence une différence significative en faveur de l'association FF/VI par rapport au FF (différence de 193 mL, $p < 0,001$) et au FP (différence de 210 mL, $p < 0,001$). Ces différences sont peu cliniquement pertinentes.

Variation du VEMS moyen pondéré sur 24 h à la semaine 24 :

La variation du VEMS moyen pondéré sur 24 h à la semaine 24 a été de 464 mL dans le groupe FF/VI, de 328 mL dans le groupe FF et de 258 mL dans le groupe FP.

⁶ Echelle de qualité de vie AQLQ (+12) adaptée aux 12 ans et plus, basée sur un questionnaire comportant 32 questions réparties sur 4 domaines (symptômes, limitation des activités, fonction émotionnelle et stimuli environnementaux). Chaque réponse est cotée sur une échelle de 7 points (de 7 = pas d'altération à -1 = sévèrement altéré). Le score total est la moyenne des scores des 32 réponses.

Une différence significative en faveur de l'association FF/VI a été mise en évidence par rapport au FF (différence de 136 mL, $p=0,48$) et au FP (différence de 206 mL, $p=0,003$). Seule la différence observée versus FP atteint le seuil de pertinence clinique.

Critères de jugement secondaires :

Variation du pourcentage de jours sans recours à un traitement de secours :

La variation du pourcentage de jours sans recours à un traitement de secours a été de 38,2 % dans le groupe FF/VI, de 26,6 % dans le groupe FF et de 31,9 % dans le groupe FP. Une différence significative en faveur de l'association FF/VI a été mise en évidence uniquement versus FF (différence de 11,7 %, $p<0,001$).

Autres critères de jugement secondaires :

Selon la procédure de hiérarchisation des tests, en l'absence de différence significative sur la comparaison FF/VI sur le premier critère de jugement secondaire, l'analyse des autres critères de jugement secondaire ne peut être poursuivie.

8.1.2 Etudes complémentaires versus autres associations fixes corticoïde/bronchodilatateur longue durée d'action

➤ Etude clinique

Etude HZA113091 Versus association fixe propionate de fluticasone/salmétérol	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de l'association furoate de fluticasone / vilanterol (FF/VI) 92/22 µg/j <i>versus</i> FP/S 250/50 µg 2x/j pendant 24 semaines chez des patients adultes et adolescents avec un asthme persistant.
Méthode	Etude comparative versus comparateur actif, randomisée en double aveugle.
Critères d'inclusion	▪ Age ≥ 12 ans ▪ Asthme persistant depuis au moins 12 semaines ▪ Traitement de l'asthme par des CSI à doses moyennes (FP 500 µg par jour ou à une dose équivalente d'un autre CSI) ▪ VEMS pré-bronchodilatateur entre 40 à 85 % de la valeur théorique ▪ Réversibilité du VEMS ≥ 12 % et ≥ 200 mL dans les 10 à 40 minutes suivant 2-4 inhalations de salbutamol à l'entrée dans l'étude (screening).
Groupes de traitement	▪ FF/VI 92/22 µg 1 fois/j ▪ FP/S 250/50 µg 2 fois/j
Déroulement de l'étude	Période de traitement pendant 24 semaines précédée d'une période de sélection durant laquelle les patients prenaient un CSI à dose stable.
Traitements associés	Traitement de secours : spray d'albutérol/salbutamol.
Critère de jugement principal	Variation du VEMS moyen pondéré sur 24 heures à la semaine 24 par rapport à la valeur à l'inclusion.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Il a été estimé qu'un effectif de 410 patients par groupe donnerait une puissance de 80 % à l'étude sur l'hypothèse d'une différence entre FF/VI et FP/S de 80 mL pour la variation du VEMS par rapport à l'inclusion avec un écart-type de 325 mL sur la variation du VEMS moyen pondéré sur 24 h pour un risque α de 5 % et en tenant compte d'un pourcentage d'arrêts prématurés de l'étude de 15 %.

Résultats :

Un total de 806 patients a été randomisé et reçu au moins une dose de traitement (403 dans chacun des groupes).

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes.

Les patients inclus, âgés en moyenne de 42,8 ans, étaient majoritairement des femmes (61 %).

L'ancienneté moyenne de l'asthme était de 21,4 ans et le VEMS moyen pré-bronchodilatateur à l'inclusion était de 68,4 % de la valeur théorique.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes FF/VI et FP/S en termes de variation du VEMS moyen pondéré sur 24h à la semaine 24 par rapport à l'inclusion : 341 mL dans le groupe FF/VI versus 377 mL dans le groupe FP/S (NS).

Remarque : Dans la mesure où il n'était pas exigé des patients qu'ils soient symptomatiques à l'inclusion, les résultats de cette étude ne peuvent être retenus.

➤ Comparaison indirecte

L'objectif principal de cette comparaison indirecte (« Mixed Treatment Comparison ») était d'évaluer l'efficacité relative de l'association fixe FF/VI aux deux doses 992/22 µg et 184/22 µg par rapport aux associations fixes CSI/LABA ayant une AMM en Europe dans le traitement de l'asthme sur la fonction respiratoire évaluée sur le DEP matinal et la variation du VEMS moyen par rapport à l'inclusion.

La méta-analyse en réseau a été réalisée sur des études pouvant avoir inclus deux populations distinctes :

- patients traités par CSI et/ou LABA
- patients uniquement traités par CSI

Par conséquent, les résultats portant sur la population correspondant à celle de l'AMM de RELVAR ELLIPTA, patients uniquement traités par CSI, sont issus d'une analyse en sous-groupe. Dans cette analyse, sur les deux critères de jugement principaux, le modèle a mis en évidence :

- en termes de variation du VEMS :
 - une probabilité importante de non-infériorité de RELVAR ELLIPTA par rapport à SERETIDE 250/50 µg et 500/50 µg (> 99 %), SYMBICORT 400/12 µg (99 %) et 800/24 µg (> 99 %) et FLUTIFORM (98 %) ;
 - une probabilité de non-infériorité plus faible (86 %) de RELVAR ELIPTA par rapport à INNOVAIR ;
- En termes de variation du DEP matinal par rapport à l'inclusion une probabilité importante de non-infériorité de RELVAR ELLIPTA par rapport à SERETIDE 500/50 et SYMBICORT 800/24 (> 99 %), SERETIDE 250/50 (99 %) et SYMBICORT 400/12 (98 %).

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues du RCP

Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours du développement clinique de l'association fixe FF/VI ont été une céphalée et une rhinopharyngite ($\geq 1/10$).

Les autres effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) ont été : pneumonie, infection respiratoire haute, bronchite, grippe, candidose buccale et pharyngée, douleur pharyngée, sinusite, pharyngite, rhinite, toux, dysphonie, arthralgie, douleur dorsale, fracture et fièvre.

Le profil de tolérance est similaire chez les patients atteints de BPCO et chez les patients asthmatiques à l'exception des pneumonies et des fractures qui ont été plus fréquentes chez les patients atteints de BPCO.

Pneumonies :

Dans une analyse groupée de deux études menées sur 1 an chez des patients atteints de BPCO ayant eu un épisode d'exacerbation de BPCO l'année précédente (n = 3255), le nombre de

pneumonies était de 97,9/1000 patient-années dans le groupe FF/VI 184/22 µg, de 85,7/1000 patient-années dans le groupe FF/VI 92/22 µg et de 42,3/1000 patient-années dans le groupe VI 22 µg. Pour les pneumonies sévères, le nombre d'événements correspondant dans chacun des groupes était respectivement de 33,6/1000 patient-années, 35,5/1000 patient-années et 7,6/1000 patient-années alors que pour les pneumonies graves, il était de 35,1/1000 patient-années dans le groupe FF/VI 184/22, de 42,9/1000 patient-années dans le groupe FF/VI 92/22 µg, et de 12,1/1000 patient-années dans le groupe VI 22 µg.

Enfin, les cas mortels de pneumonie ajustés à l'exposition étaient de 8,8 dans le groupe FF/VI 184/22 µg contre 1,5 dans le groupe FF/VI 92/22 µg et 0 dans le groupe VI 22.

Dans une analyse groupée de 11 études menées dans l'asthme (7 034 patients), l'incidence des pneumonies était de 18,4/1000 patient-années dans le groupe FF/VI 184/22 µg contre 9,6/1000 patient-années dans le groupe FF/VI 92/22 µg et 8,0/1000 patient-années dans le groupe placebo.

Fractures :

Dans deux études de 12 mois menées sur un total de 3 255 patients atteints de BPCO, l'incidence des fractures osseuses était faible au global dans tous les groupes de traitement, avec une incidence plus élevée dans tous les groupes FF/VI (2%) par rapport aux groupes VI 22 microgrammes (<1 %). Bien qu'il y ait plus de fractures dans les groupes FF/VI comparativement au groupe VI 22 µg, les fractures typiques de l'utilisation de corticoides (telles que compression médullaire/fracture vertébrale thoraco-lombaire, fracture de la hanche et du cotyle) sont survenues chez <1% des patients dans les bras de traitement FF/VI et VI.

Dans une analyse groupée de 11 études dans l'asthme (7 034 patients), l'incidence des fractures était <1%, et le plus souvent associé à un traumatisme.

8.2.2 Données issues des études Cliniques

Etude versus l'association fixe propionate de fluticasone / salmétérol (HZA113091)

Après 24 semaines de traitement, le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été de 53 % dans le groupe FF/VI 92/22 µg et de 49 % dans le groupe FP/S 250/50 µg.

Ces événements indésirables étaient liés au traitement chez 5 % des patients du groupe FF/VI 92/22 µg et 4 % des patients du groupe FP/S 250/50 µg. Il s'agissait principalement d'affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (2 % dans le groupe FF/VI 92/22 µg et 1 % dans le groupe FP/S 250/50 µg) et d'infections et infestations (incluant candidose orale, bronchite, infection fongique, infections de voies aériennes supérieures : <1 % dans les deux groupes).

Deux cas de pneumonie ont été observés uniquement dans le groupe FP/S 250/50 µg mais n'ont pas été imputé au traitement.

Il n'a pas été rapporté d'éléments mettant en évidence un effet sur l'axe hypothalamo-surrénalien.

08.3 Résumé & discussion

La démonstration de l'efficacité de l'association fixe FF/VI repose principalement sur trois études randomisées en double aveugle versus un corticoïde inhalé en monothérapie (FF ou FP) et versus placebo chez des patients adultes et adolescents à partir de 12 ans ayant un asthme persistant non contrôlé déjà traité depuis au moins 4 semaines par des doses faibles ou moyennes de corticoïde inhalé associé ou non à un bronchodilatateur de longue durée d'action à doses stables. La population incluse dans ces études ne correspond pas à celle retenue par l'AMM qui a réservé l'utilisation de l'association FF/VI uniquement aux patients atteints d'asthme persistant non contrôlés par un corticoïde inhalé.

Dans une première étude de 52 semaines, la probabilité ajustée de survenue de ≥ 1 exacerbation sévère d'asthme à 52 semaines (critère de jugement principal) a été plus faible dans le groupe

FF/VI 92/22 µg (1 fois/j) que dans le groupe FF 92 µg (1 fois/j) : 12,8 % versus 15,9 %, HR = 0,795, IC_{95%} = [0,642 ; 0,985], p = 0,036.

Dans une deuxième étude de 12 semaines, l'association FF/VI 92/22 µg (1 fois/j), l'association FF/VI n'a pas montré sa supériorité par rapport au FF seul sur aucun des deux co-critères de jugement principaux qui étaient la variation à la semaine 12 par rapport à l'inclusion du VEMS résiduel et du VEMS moyen pondéré sur 24 h.

Versus placebo, l'association FF/VI a montré sa supériorité sur les deux co-critères de jugement principaux, toutefois, seule la différence en termes de variation du VEMS moyen pondéré sur 24 h par rapport à l'inclusion a atteint le seuil de pertinence clinique de 200 mL (différence de 302 mL, p<0,001).

Le FF a été supérieur au placebo sur les deux co-critères de jugement principaux mais les différences observées (136 mL et 186 mL) ne sont pas cliniquement pertinentes.

Dans une troisième étude de 24 semaines, l'association FF/VI 184/22 µg (1 fois/j) a été supérieure en termes de variation du VEMS résiduel par rapport à l'inclusion (1^{er} co-critère de jugement principal) au FF 22 µg (1 fois/j) avec une différence de 193 mL (p<0,001) et au FP 500 µg (2 fois/j) avec une différence de 210 mL (p<0,001). Seule la différence versus FP a atteint le seuil de pertinence clinique.

En termes de variation du VEMS moyen pondéré sur 24 h à la semaine 24 (2^{ème} co-critère de jugement), l'association fixe FF/VI 184/22 µg (1 fois/j) a été supérieure au FF avec une différence de 136 mL (p=0,48) non cliniquement pertinente, et au FP 500 µg (2 fois/j) avec une différence de 206 mL (p=0,003).

Les résultats de ces deux dernières études doivent être interprétés avec précaution dans la mesure où il n'était pas prévu de procédure de gestion du risque alpha pour l'analyse des deux co-critères de jugement principaux (soit 6 comparaisons).

On ne dispose pas d'étude clinique ayant montré la supériorité ou la non-infériorité de l'association FF/VI à une autre association CSI/LABA chez des patients asthmatiques non contrôlés par un traitement par CSI seul.

Une comparaison indirecte selon la méthode de comparaison mixte utilisant la méta-analyse bayésienne en réseau a été fournie pour montrer la non-infériorité de RELVAR ELLIPTA aux autres associations fixes utilisées dans le traitement de l'asthme persistant non contrôlé déjà traité par corticoïde inhalé ou une association corticoïde inhalé + bronchodilatateur de longue durée d'action. Dans une analyse sur le sous-groupe des patients traités par CSI seul à l'inclusion, le modèle a mis en évidence sur les deux critères de jugement principaux :

- en termes de variation du VEMS par rapport à l'inclusion, une probabilité importante de non-infériorité (≥ 98 %) de RELVAR ELLIPTA par rapport à SERETIDE 250/50 µg et 500/50 µg, SYMBICORT 400/12 µg et 800/24 µg et FLUTIFORM et une probabilité plus faible (86 %) par rapport à FLUTIFORM ;
- en termes de variation du DEP matinal par rapport à l'inclusion, une probabilité importante de non-infériorité (≥ 98 %) de RELVAR ELLIPTA par rapport à SERETIDE 250/50 et 500/50, SYMBICORT 400/12 et 800/24.

Dans la mesure où, d'une part, le critère de jugement « variation de VEMS par rapport à l'inclusion » est imprécis puisqu'il n'indique pas le temps de la mesure du VEMS (pré- ou post-dose), ce qui peut influencer sur les tailles d'effet observées et, d'autre part, cette démonstration est basée sur une comparaison indirecte dans un sous-groupe de patients, ces résultats ne peuvent être retenus et doivent être confirmés par une étude clinique de comparaison directe.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours du développement clinique de l'association fixe FF/VI ont été une céphalée et une rhinopharyngite (≥1/10).

Les autres effets indésirables fréquents (≥1/100 et <1/10) ont été : pneumonie, infection respiratoire haute, bronchite, grippe, candidose buccale et pharyngée, douleur pharyngée, sinusite, pharyngite, rhinite, toux, dysphonie arthralgie, douleur dorsale, fracture et fièvre.

Le profil de tolérance est similaire chez les patients atteints de BPCO et chez les patients asthmatiques à l'exception des pneumonies et des fractures qui ont été plus fréquentes chez les patients atteints de BPCO.

08.4 Programme d'études

- Etude anglaise en vie réelle, randomisée en ouvert évaluant l'efficacité de RELVAR ELLIPTA (efficacité + tolérance + observance), ayant comme critère primaire le contrôle de l'asthme et comme comparateur, le traitement standard tel que défini par l'investigateur.
- Etude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, en cross-over, évaluant la durée de l'effet bronchodilatateur de RELVAR ELLIPTA 92/22 µg administré le matin chez des patients asthmatiques adultes.
- Etude évaluant la persistance du traitement chez les patients traités par RELVAR ELLIPTA.
- ELLIPTA vs. différents inhalateurs (DISKUS, TURBUHALER) dans des populations spécifiques (par ex, patients avec co-morbidités), évaluation des erreurs critiques.
- Evaluer le bénéfice apporté par la substitution, chez des patients asthmatiques, de leur traitement CSI/LABA actuel vers RELVAR à dose équivalente. Variation de l'AMM attendue en 2016.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'intérêt clinique d'associer le vilanterol au furoate de fluticasone n'a pas été démontré versus furoate de fluticasone en monothérapie dans la mesure où les différences observées, bien statistiquement significatives ne sont pas cliniquement pertinentes. Il est limité versus propionate de fluticasone. Aucune donnée clinique pertinente ne permet de situer la place de cette association par rapport aux autres associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action. En conséquence, RELVAR ELLIPTA 92/22 µg et 184/22 µg n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique.

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 inhalées, associant un corticoïde (furoate de fluticasone) à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (vilanterol) entrent dans le cadre du traitement de fond des patients atteints d'asthme persistant modéré à sévère.

► L'association furoate de fluticasone/vilanterol n'a pas montré d'amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente par rapport au furoate de fluticasone en monothérapie, que ce soit en termes de variation du VEMS résiduel, de VEMS moyen pondéré sur 24 h ou de réduction des exacerbations. Les effets observés versus propionate de fluticasone sont à la limite du seuil de pertinence clinique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

► L'intérêt clinique d'associer le vilanterol au furoate de fluticasone n'a pas été démontré versus furoate de fluticasone. Il est limité versus propionate de fluticasone. Aucune donnée clinique pertinente ne permet de situer la place de cette association par rapport aux autres associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action. En conséquence, ces spécialités n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique.

► Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses sous forme d'association fixe ou libre de corticoïde inhalé et de bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de sa prévalence élevée estimée en France à près de 9 % chez l'enfant, et 6 % chez l'adulte, des conséquences associées en termes de morbi-mortalité et des recours aux soins qu'elle engendre (hospitalisations, urgences), le fardeau de santé publique représenté par l'asthme est important. Le fardeau de la sous-population relevant d'un traitement par RELVAR ELLIPTA (adultes et adolescent de plus de 12 ans insuffisamment contrôlés) reste important.

L'amélioration de la prise en charge de l'asthme constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 74 de la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique visant à réduire de 20 % la fréquence des crises d'asthme nécessitant une hospitalisation).

Compte tenu des données cliniques disponibles, des alternatives thérapeutiques disponibles 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, les spécialités RELVAR ELLIPTA 92/22 µg et 184/22 µg ne sont pas susceptibles de d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par RELVAR ELLIPTA 92/22 µg et 184/22 µg, poudre pour inhalation en récipient unidose, est insuffisant dans l'indication :

« 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 bêta-2 agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée « à la demande » ».

La Commission donne un avis défavorable 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 l'indication :

« 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 bêta-2 agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée « à la demande » ».

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

010.3 Population cible

Sans objet.