

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**  
**Avis**  
**15 mai 2013**

**INNOVAIR 100/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé**

Boîte de 120 doses (CIP : 34009 381 412 8 3)

**FORMODUAL100/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé**

Boîte de 120 doses (CIP : 34009 381 211 2 4)

Laboratoire CHIESI

DCI	dipropionate de bêclométasone / fumarate de formotérol
Code ATC (année)	R03AK07 (adrénergique associé à un corticoïde pour les syndromes obstructifs des voies aériennes)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indication(s) concernée(s)	« 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. »

## **01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES**

---

AMM (procédure)	23 juillet 2007 (reconnaissance mutuelle)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2012 R R03 R03A R03AK R03AK07	Système respiratoire Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes Adrénergiques pour inhalation Adrénergiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes formotérol et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
----------------	--	--

## **02 CONTEXTE**

---

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux par arrêté du 15/01/2008 (JO du 18/01/2008).

INNOVAIR et FORMODUAL sont deux spécialités identiques.

## **03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT**

---

### **03.1 Indications thérapeutiques**

« 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. »

### **03.2 Posologie**

« Voie inhalée.

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

Le dipropionate de bêclométasone contenu dans INNOVAIR/FORMODUAL 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 bêclométasone « non-extrafine » (100 microgrammes de dipropionate de bêclométasone en formulation « extrafine » contenus dans INNOVAIR/FORMODUAL sont équivalents à 250 microgrammes de dipropionate de bêclométasone de formulation non-extrafine). Ainsi, la dose quotidienne totale de dipropionate de bêclométasone administrée avec INNOVAIR devrait être inférieure à celle administrée avec une formulation non-extrafine. En cas de transfert d'un patient d'une formulation non-extrafine de dipropionate de bêclométasone à un traitement par INNOVAIR/FORMODUAL, il convient d'en tenir compte et de réduire la dose de bêclométasone pour l'ajuster en fonction de l'état clinique du patient.

**Posologies recommandées chez l'adulte 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 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 chez l'enfant de moins de 12 ans. Seules es données limitées sont disponibles chez l'adolescent entre 12 et 18 ans. Par conséquent, INNOVAIR/FORMODUAL n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans tant que de nouvelles données ne sont pas disponibles ;

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, 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 particulières :**

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

Il n'existe pas de donnée concernant l'emploi d'INNOVAIR/FORMODUAL en cas d'insuffisance hépatique ou rénale. »

## **04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES**

---

### **04.1 Efficacité**

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées :

- L'étude FORTE<sup>1</sup> randomisée, ouverte, a montré l'équivalence en termes de variation du débit expiratoire (DEP) matinal à 6 mois entre l'association bêclométasone/formotérol 400/24 µg/jour en 2 prises et l'association fluticasone/salmtérol 500/100 µg/jour en 2 prises dans une stratégie de réduction des doses de corticoïde inhalé chez 442 patients dont l'asthme était contrôlé pendant les 4 semaines précédant l'inclusion par 1000 µg de fluticasone + 100 µg de salmétérol par jour en 2 prises et des inhalations de secours de salbutamol.
- L'étude FACTO (non publiée) randomisée en double aveugle a montré l'équivalence en termes de VEMS pré-dose à 12 semaines entre l'association bêclométasone/formotérol 400/24 µg/jour en 2 prises et l'association fluticasone/salmtérol 500/100 µg/jour en 2 prises chez 431 patients dont l'asthme était contrôlé par l'association fluticasone/salmtérol 500/100 µg/jour en 2 prises.

Ces études confirment l'efficacité d'INNOVAIR/FORMODUAL dans le traitement de l'asthme.

### **04.2 Tolérance/Effets indésirables**

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance :

- Les résultats de tolérance des études FORTE et FACTO : ils sont conformes aux mentions du RCP, en objectivant principalement des infections des voies aériennes supérieures, des céphalées, une dysphonie, un asthme.
- Les données internationales de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 15 janvier 2009 au 31 mai 2012 : elles n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

Il est rappelé que INNOVAIR/FORMODUAL doit être administré avec précaution en cas de :

- antécédents cardiaques ;
- thyréotoxicose, 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.

---

<sup>1</sup> Papi A, Nicolini G, Crimi N et al. Step-down from high dose fixed combination therapy in asthma patient: a randomized controlled trial. *Respir Res.* 2012;13:54

## **04.3 Données d'utilisation/de prescription**

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2012), INNOVAIR a fait l'objet d'environ 634.000 prescriptions ; cette spécialité a été majoritairement prescrite dans l'asthme (47 %), les maladies pulmonaires obstructives (18 %), la bronchite (7 %), la toux (5 %) et l'asthme à prédominance allergique (5 %)

FORMODUAL est trop peu prescrit pour exploiter en exploiter les données de prescription..

## **04.4 Stratégie thérapeutique**

Les données acquises de la science sur l'asthme et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>2,3</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission le 7 novembre 2007, la place de l'association fixe dipropionate de bêclométasone/fumarate de formotérol dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

## **05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 7 novembre 2007 n'ont pas à être modifiées.**

### **05.1 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.
- Cette spécialité entre dans le cadre du traitement de fond des patients atteints d'asthme persistant modéré à sévère
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un médicament de deuxième intention. Le traitement par cette spécialité 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.
- Il existe des alternatives.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FORMODUAL 100/6 µg/dose et INNOVAIR 100/6 µg/dose, solutions pour inhalation en flacon pressurisé, reste important dans les indications de l'AMM.**

<sup>2</sup> Recommandations pour le suivi medical des patients adultes et adolescents. HAS 2004. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272363/recommandations-pour-le-suivi-medical-des-patients-asthmatiques-adultes-et-adolescents?xtmc=asthme&xtrc=8](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272363/recommandations-pour-le-suivi-medical-des-patients-asthmatiques-adultes-et-adolescents?xtmc=asthme&xtrc=8)

<sup>3</sup> Global Initiative for Asthma (GINA actualisation 2012).

[http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2012Feb13.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2012Feb13.pdf)

## **05.2 Recommandations de la Commission**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

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