



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 juillet 2007

SYMBICORT TURBUHALER 100/6 microgrammes par dose, poudre pour inhalation
Boîte de 120 doses (CIP : 356 582-0)

SYMBICORT TURBUHALER 200/6 microgrammes par dose, poudre pour inhalation
Boîte de 120 doses (CIP : 356 584-3)

Laboratoire ASTRAZENECA

Budésonide
Fumarate de formotérol dihydraté

liste I

Date de l'AMM :

- 12 mars 2001

- dernier rectificatif : 22 janvier 2007 (modification de la rubrique « Posologie et mode d'administration » permettant l'utilisation, chez l'adulte asthmatique, de SYMBICORT TURBUHALER 100/6 et 200/6 µg/dose à la fois en traitement continu et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme)

Motif de la demande : examen de la nouvelle modalité de traitement (en continu et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes chez les adultes asthmatiques)

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Budésonide

Fumarate de formotérol dihydraté

1.2. Indications

SYMBICORT TURBUHALER 100/6 microgrammes par dose

SYMBICORT TURBUHALER 200/6 microgrammes par dose

Asthme

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 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.

SYMBICORT TURBUHALER 200/6 microgrammes par dose

Bronchopneumopathies chroniques obstructives

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.

1.3. Posologie et mode d'administration

Rectificatif du 22 janvier 2007 (modifications en trame grisée) :

Voie inhalée.

ASTHME

SYMBICORT TURBUHALER 100/6 microgrammes par dose

SYMBICORT TURBUHALER 200/6 microgrammes par dose

Symbicort Turbuhaler ne doit pas être utilisé pour l'initiation d'un traitement antiasthmatique.

La posologie est individuelle. Le dosage de Symbicort Turbuhaler sera prescrit 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, bêta2-agonistes et corticostéroïdes devront être administrés individuellement.

Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace permettant d'obtenir le contrôle des symptômes.

Le médecin vérifiera que le dosage prescrit de Symbicort est adapté à un traitement optimal du patient. Lorsque celui-ci est obtenu avec la posologie minimale recommandée, l'administration d'un corticoïde seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace.

Il existe deux modalités thérapeutiques d'administration de Symbicort 100/6 microgrammes par dose et 200/6 microgrammes par dose :

- A. Symbicort 100/6 microgrammes par dose ou 200/6 microgrammes par dose utilisés en traitement continu de fond :

Symbicort est utilisé comme traitement continu de fond et un bronchodilatateur d'action rapide est utilisé séparément pour soulager les symptômes d'asthme.

- B. Symbicort 100/6 microgrammes par dose ou 200/6 microgrammes par dose sont utilisés à la fois en traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme :

Symbicort est utilisé à la fois en traitement continu de fond et, en cas de besoin, en réponse à la survenue de symptômes d'asthme pour les soulager.

A. Symbicort 100/6 microgrammes par dose et 200/6 microgrammes par dose utilisés en traitement continu de fond :

Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence à leur disposition leur bronchodilatateur d'action rapide en traitement de secours pour soulager les symptômes aigus d'asthme.

Posologie préconisée

SYMBICORT TURBUHALER 100/6 microgrammes par dose

Adultes (18 ans et plus) : 1-2 inhalations deux fois par jour.

Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à 4 inhalations deux fois par jour (dose maximum).

Adolescents (12-17 ans) : 1-2 inhalations deux fois par jour.

Enfants (6 ans et plus) : 2 inhalations deux fois par jour

Enfants de moins de 6 ans : Symbicort n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans.

SYMBICORT TURBUHALER 200/6 microgrammes par dose

Adultes (18 ans et plus) : 1-2 inhalations deux fois par jour.

Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à un maximum de 4 inhalations deux fois par jour.

Adolescents (12-17 ans) : 1-2 inhalations deux fois par jour.

Enfants (6 ans et plus) : un dosage plus faible de Symbicort est disponible pour les traitements des enfants de 6 à 11 ans.

En pratique courante, lorsque les symptômes ont régressé avec deux prises quotidiennes, un rythme d'administration en une prise par jour peut éventuellement être envisagé dans le cadre de la recherche de la dose minimale efficace si le médecin estime nécessaire de maintenir un traitement par bêta-2 mimétique longue durée d'action pour le contrôle des symptômes.

Une augmentation de la consommation de bronchodilatateur à action rapide est le signe d'une déstabilisation de la maladie sous-jacente et nécessite une réévaluation du traitement de l'asthme.

Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace permettant d'obtenir le contrôle des symptômes.

B. Symbicort 100/6 microgrammes par dose et 200/6 microgrammes par dose sont utilisés à la fois en traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme :

Les patients prennent quotidiennement Symbicort en traitement continu de fond et utilisent Symbicort en cas de besoin en réponse à la survenue de symptômes pour les soulager. Les patients devront être informés qu'ils doivent avoir en permanence Symbicort à leur disposition en traitement de secours.

L'utilisation de Symbicort en traitement continu de fond et pour soulager les symptômes d'asthme sera envisagée notamment chez des patients :

- ayant un contrôle insuffisant de l'asthme avec recours fréquent aux bêta-2 mimétiques de courte durée d'action inhalés,
- ayant eu des antécédents d'exacerbations d'asthme ayant nécessité une intervention médicalisée.

Une surveillance médicale attentive des effets indésirables dose-dépendants est nécessaire chez les patients consommant de façon fréquente des doses journalières élevées de Symbicort pour soulager leurs symptômes d'asthme.

Posologie préconisée

SYMBICORT TURBUHALER 100/6 microgrammes par dose

SYMBICORT TURBUHALER 200/6 microgrammes par dose

Adultes (18 ans et plus) :

La dose recommandée en traitement continu de fond est de 2 inhalations par jour, administrées en deux prises par jour (1 inhalation main et soir), ou en une prise (2 inhalations le matin ou le soir). Chez certains patients, une dose quotidienne de 2 inhalations deux fois par jour peut être nécessaire. En cas de besoin, pour soulager les symptômes, les patients prendront 1 inhalation supplémentaire de Symbicort. Si les symptômes persistent après quelques minutes, l'inhalation sera renouvelée.

Ne pas prendre plus de 6 inhalations en une seule fois.

Une dose totale quotidienne de plus de 8 inhalations n'est généralement pas nécessaire ; toutefois, une dose totale allant jusqu'à 12 inhalations pourra être utilisée sur une période limitée. Il convient de fortement recommander aux patients utilisant plus de 8 inhalations par jour de prendre un avis médical. Ils devront être réévalués et leur traitement de fond reconsidéré.

Enfants et adolescents de moins de 18 ans :

Chez les enfants et les adolescents, il n'est pas recommandé d'utiliser Symbicort selon la modalité thérapeutique telle que décrite ci-dessus dans ce paragraphe B : utilisation de Symbicort à la fois en traitement continu de fond et pour soulager les symptômes d'asthme.

BPCO

Cf. RCP

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2007)

R03AK07

- R : système respiratoire
03 : médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
A : adrénergiques pour inhalation
K : adrénergiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

SYMBICORT TURBUHALER (formotérol/budésonide) est le seul médicament associant un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action à un corticoïde inhalé dont le schéma posologique permet à la fois un traitement anti-inflammatoire et bronchodilatateur continu de fond et un traitement pris « à la demande ».

La spécialité OXIS TURBUHALER (formotérol) est le seul bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action qui, associé à l'administration concomitante d'un corticoïde inhalé, peut être utilisé selon les mêmes indications que SYMBICORT TURBUHALER et selon un schéma posologique de traitement bronchodilatateur continu de fond et « à la demande ». Cette spécialité, inscrite sur les listes Sécurité Sociale et Collectivité n'est pas commercialisée actuellement.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres médicaments indiqués dans l'asthme :

- autres associations fixes bêta-2 agoniste de longue durée d'action/corticoïde inhalé (SERETIDE DISKUS, SYMBICORT TURBUHALER 400/12 µg par dose),
- bronchodilatateurs de courte durée d'action (bêta-2 agonistes et anticholinergiques),
- bêta-2 agonistes de longue durée d'action (inhalés ou non),
- corticoïdes inhalés ou oraux,
- autres : théophylline et dérivés, montélukast (antileucotriène), omalizumab (anti IgE).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni 5 études (3 en double-aveugle et 2 ouvertes), dont les principales caractéristiques sont décrites dans le tableau 1 ci-après, ayant comparé SYMBICORT en traitement continu et de secours à différentes stratégies de traitements, chez des patients atteints d'asthme persistant modéré à sévère mal contrôlé par un traitement corticoïde inhalé à dose moyenne pour 4 études et forte dose pour 1 étude.

Tableau 1 : Principales caractéristiques des études

Etudes	Méthode	Durée (mois)	Patients (N, critères d'inclusion)	Traitements		Critère principal de jugement
				SYMBICORT en traitement de fond et de secours	Bras Comparateurs	
Versus traitement de fond par association fixe + bêta-2 agoniste d'action rapide et courte ou d'action longue						
SMILE	Phase III, randomisée, double-aveugle	12	N = 3394 Âge ≥ 12 ans, asthme persistant modéré à sévère, mal contrôlé par le traitement corticoïde inhalé moyenne dose	SYMBICORT 200/6 µg par dose 2 inhal./j + 200/6 µg par dose à la demande	<ul style="list-style-type: none"> • SYMBICORT 200/6 µg 1 inhal. 2x/j + terbutaline à la demande • SYMBICORT 200/6 µg 2 inhal./j + formotérol à la demande 	Délai de survenue de la 1ère exacerbation sévère.
Versus traitement de fond par association fixe + bêta-2 agoniste d'action rapide et courte						
COMPASS	Phase III, randomisée, double-aveugle	6	N = 3335 Âge ≥ 11 ans, asthme persistant modéré à sévère, mal contrôlé par le traitement corticoïde inhalé moyenne dose	SYMBICORT 200/6 µg par dose 2 inhal./j + 200/6 µg par dose à la demande	<ul style="list-style-type: none"> • SYMBICORT 400/12 µg 2 inhal. 2x/j + terbutaline à la demande • SERETIDE 125/25 µg 2 inhal. 2x/j + terbutaline à la demande 	Délai de survenue de la 1ère exacerbation sévère.
AHEAD	Phase III, randomisée, double-aveugle	6	N = 2309 Âge ≥ 12 ans, asthme persistant modéré à sévère mal contrôlé par le traitement corticoïde inhalé moyenne ou forte dose	SYMBICORT 200/6 µg par dose 2 inhal./j x 2/j + 200/6 µg par dose à la demande	SERETIDE 500/50 µg 1 inhal. 2x/j + terbutaline à la demande	Délai de survenue de la 1ère exacerbation sévère.
Versus traitement ajusté en fonction du contrôle de l'asthme (proche des conditions réelles de prescription)						
COSMOS	Phase III, randomisée, ouverte, internationale	12	N = 2143 Âge ≥ 12 ans, asthme persistant modéré à sévère, mal contrôlé par le traitement corticoïde inhalé moyenne dose	SYMBICORT 200/6 µg par dose 2 inhal. x 2/j + 200/6 µg par dose à la demande pendant 4 semaines puis ajustement selon le contrôle pour le traitement continu pendant 11 mois	SERETIDE 250/50 µg 1 inhal. 2x/j + salbutamol à la demande pendant 4 semaines puis ajustement selon le contrôle à 500/50 µg et 100/50 1 inhal. 2x/j + terbutaline pendant 11 mois	Délai de survenue de la 1ère exacerbation sévère.
SYMPHONIE	Phase III, randomisée, ouverte, française	6	N = 1004 Âge ≥ 12 ans, asthme persistant modéré à sévère, mal contrôlé par le traitement corticoïde inhalé moyenne dose	SYMBICORT 200/6 µg par dose 1 inhal. 2x/j + 200/6 µg à la demande	Traitement habituel optimal selon le jugement de l'investigateur	Délai de survenue de la 1ère exacerbation sévère.

SYMBICORT : budésonide/formotérol

SERETIDE : fluticasone/salmétérol

CDA : courte durée d'action

Dans toutes ces études, le critère principal de jugement était le délai de survenue de la 1^{ère} exacerbation sévère définie par une aggravation de l'asthme conduisant à un recours aux soins d'urgence et/ou à une hospitalisation et/ou une prise de corticoïde oraux pendant au moins 3 jours (courbe de Kaplan Meier).

Les autres critères évalués étaient le nombre d'exacerbations sévères, le nombre d'exacerbations sévères ayant entraîné une hospitalisation ou une visite aux urgences, les paramètres spirométriques, les scores de symptômes, le nombre de réveils nocturnes, la consommation de traitement de secours, le score de contrôle de l'asthme (échelle ACQ-5 à 5 items portant sur les symptômes et des activités, score de 0 à 6), la qualité de vie (score AQLQ, coté de 1 à 7).

Remarque : les résultats de ces études doivent être interprétés avec prudence dans la mesure où les populations incluses étaient hétérogènes en termes de sévérité de l'asthme : 1) bien que les protocoles aient prévu l'inclusion d'asthmes persistants modérés à sévères, ils ont autorisé l'inclusion des stades persistants légers transitoirement non contrôlés, or ceux-ci ne relèvent pas d'un traitement de fond au long cours associant un corticoïde inhalé à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action et 2) le traitement corticoïde inhalé à dose moyenne fixe n'était pas adapté aux formes sévères.

Résultats :

Etude SMILE (12 mois) :

Les patients inclus avaient en moyenne un VEMS initial de 72% (30 à 115%) de la valeur théorique.

En addition au traitement de fond par SYMBICORT (1 inhalation 2x/j), SYMBICORT en traitement de secours a permis d'éviter 0,18 exacerbation/patient/an comparativement au traitement de secours par terbutaline et 0,10 exacerbation/patient/an comparativement au traitement de secours par formotérol (voir tableau 2). Ces différences bien que statistiquement significatives sont peu cliniquement pertinentes. Les différences observées sur la fréquence des exacerbations sévères ayant entraîné une hospitalisation ou une visite aux urgences n'ont pas de pertinence clinique.

Tableau 2 : Résultats de l'étude SMILE relatifs aux exacerbations sévères

Critères de jugement	SYMBICORT 200/6 µg par dose 2 inhal./j + 200/6 µg par dose à la demande (n=1107)	SYMBICORT 200/6 µg par dose 2 inhal./j + terbutaline à la demande (n=1138)	SYMBICORT 200/6 µg par dose 2 inhal./j + formotérol à la demande (n= 1137)
Nbre d'exacerbations sévères/patient/an	0,19	0,37 (p<0,001)	0,29 (p<0,001)
% patients avec ≥ 1 exacerbation sévère	13	22 (p<0,001)	17 (p=0,0038)
Nbre d'exacerbations sévères avec hospitalisation ou visite aux urgences/patient/an	0,04	0,07 (p=0,001)	0,05 (p=0,046)
% patients avec ≥ 1 exacerbation sévère avec hospitalisation ou visite aux urgences	5	8 (p<0,0001)	7 (p<0,0001)

SYMBICORT en traitement de fond et de secours a été supérieur à la terbutaline et au formotérol en traitement de secours pour les autres critères de jugement (fonction respiratoire, score des symptômes, réveils nocturnes, score composite de contrôle de

l'asthme ACQ-5 et prises de traitement de secours) à l'exclusion du nombre de jours avec asthme contrôlé (différence non significative versus formotérol)

Etude COMPASS (6 mois):

Les patients inclus avaient en moyenne un VEMS initial de 73% (29 à 143%) de la valeur théorique.

Le traitement par SYMBICORT 200/6 µg/dose en traitement de fond (1 inhalation 2x/j) et de secours a permis d'éviter 0,06 exacerbation/patient/an comparativement au traitement par SYMBICORT 400/12 µg/dose (1 inhalation 2x/j) + terbutaline et 0,14 exacerbation/patient/an comparativement au traitement SERETIDE 125/25 µg/dose (2 inhalations 2x/j) + terbutaline (voir tableau 3). Ces différences, bien que statistiquement significatives, ne sont pas cliniquement pertinentes. Les différences observées sur la fréquence des exacerbations sévères ayant entraîné une hospitalisation ou une visite aux urgences n'ont pas non plus de pertinence clinique.

Tableau 3 : Résultats de l'étude COMPASS relatifs aux exacerbations sévères

Critères de jugement :	SYMBICORT 200/6 µg par dose 2 inhal./j + 200/6 µg par dose à la demande (n= 1103)	SYMBICORT 400/12 µg par dose 2 inhal./j + terbutaline à la demande (n= 1099)	SERETIDE 125/25 µg par dose 2 inhal. 2x/j + terbutaline à la demande (n=1119)
Nombre d'exacerbations sévères/patient/6 mois (1 an)	0,12 (0,24)	0,16 (0,32) (p=0,0048)	0,19 (0,38) (p<0,001)
% patients avec ≥ 1 exacerbation	9	11 (p<0,001)	12 (p<0,001)
- Nombre d'exacerbations sévères avec hospitalisation/visite aux urgences	64	72 (p<0,01)	106 (p<0,01)
- Nombre d'exacerbations sévères avec hospitalisation ou visite aux urgences/patient/6 mois (résultat exprimé pour 1 an)	0,05 (0,10)	0,05 (0,10)	0,08 (0,16)

Aucune différence significative entre les 3 groupes n'a été observée sur le VEMS, le DEP quotidien matinal et vespéral, les scores de symptômes, le score ACQ-5, les jours sans symptômes, les réveils nocturnes, les exacerbations légères, les jours avec asthme contrôlé et la qualité de vie (AQLQ).

Etude AHEAD (6 mois) :

Les patients inclus avaient en moyenne un VEMS initial de 70,6% (45 à 122%) de la valeur théorique.

Le traitement par SYMBICORT 200/6 µg/dose en traitement de fond (2 inhalations 2x/j) et de secours a permis d'éviter 0,08 exacerbation/patient/an comparativement au traitement par SERETIDE 500/50 µg/dose (1 inhalation 2x/j) + terbutaline (voir tableau 4). Cette différence n'a pas de pertinence clinique. Aucune différence significative n'a été observée sur les autres critères relatifs aux exacerbations : % patients avec ≥ 1 exacerbation, nombre de jours sous corticoïdes oraux (µg) et nombre d'exacerbations sévères avec hospitalisation/visite aux urgences.

Tableau 4 : Résultats de l'étude AHEAD relatifs aux exacerbations sévères

Critères de jugement :	SYMBICORT 200/6 µg par dose 2 inhal. 2x/j + 200/6 µg par dose à la demande (n= 1151)	SERETIDE 500/50 µg par dose 2 inhal./j + terbutaline à la demande (n= 1153)
Nbre d'exacerbations sévères/patient/6 mois (1 an)	0,12 (0,24)	0,16 (0,32) (p=0,039)
% de patients avec ≥ 1 exacerbation	9,4	11,3 (NS)
Nbre de jours sous corticoïdes oraux (µg)	764	990 (NS)
Nbre d'exacerbations sévères avec hospitalisation/visite aux urgences	51	73 (0,046)

Le VEMS, le score total des symptômes, les réveils nocturnes, les jours sans symptômes, les traitements de secours et le score ACQ-5, ont été améliorés dans les 2 groupes sans différence significative entre les groupes.

Etude COSMOS (12 mois) :

Les patients inclus avaient, en moyenne, un VEMS initial de 73% de la valeur théorique (39 à 115% dans le groupe SYMBICORT en traitement de fond et de secours et 28 à 100% dans le groupe SERETIDE + salmétérol).

Dans cette étude ouverte, le traitement par SYMBICORT en traitement de fond (avec ajustement des doses) et de secours a permis d'éviter 0,07 exacerbation/patient/an comparativement au traitement par SERETIDE (avec ajustement des doses) + terbutaline (voir tableau 5). Cette différence n'a pas de pertinence clinique. Aucune différence significative n'a été observée sur le nombre des exacerbations sévères ayant entraîné une hospitalisation ou une visite aux urgences.

Tableau 5 : Résultats de l'étude COSMOS relatifs aux exacerbations sévères

Critères de jugement :	SYMBICORT 200/6 µg par dose 2 inhal. x 2/j en traitement de fond + 200/6 µg par dose à la demande pendant 4 semaines puis ajustement selon le contrôle pour le traitement continu pendant 11 mois (n= 1067)	SERETIDE 250/50 µg 1 inhal. 2x/j en traitement de fond + salbutamol à la demande pendant 4 semaines puis ajustement selon le contrôle à SERETIDE 500/50 µg et 100/50 2 inhal./j + terbutaline pendant 11 mois (n= 1076)
Nbre d'exacerbations sévères/patient/an	0,24	0,31 (p=0,0025)
% patients avec ≥ 1 exacerbation	15	19 (p=0,0076)
Nbre d'exacerbations sévères avec hospitalisation ou visite aux urgences /patients/an	0,04	0,05 (NS)

Il n'a pas été observé de différence significative entre les 2 groupes, ni sur le score de qualité de vie (AQLQ), ni sur le score de contrôle de l'asthme (ACQ).

Le VEMS a été amélioré de façon significativement plus importante dans le groupe SYMBICORT en traitement de fond et de recours mais la différence n'est pas cliniquement pertinente.

Etude SYMPHONIE :

Les patients inclus avaient, en moyenne, un VEMS initial post-bronchodilatation de 87,5% (21,8 à 151,1%) de la valeur théorique.

Dans cette étude ouverte ayant comparé SYMBICORT en traitement de fond et de secours à un traitement optimal selon l'appréciation du médecin, il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes sur les exacerbations sévères, les exacerbations sévères ayant entraîné une hospitalisation ou une visite aux urgences, le VEMS et la consommation de traitements de secours.

La variation moyenne du score de contrôle de l'asthme (ACQ-5) a été supérieure dans le groupe SYMBICORT en traitement de fond et des symptômes (-0,47 versus -0,38, p=0,043) mais cette différence n'est pas cliniquement pertinente.

3.2. Effets indésirables/Sécurité

Dans l'ensemble des études décrites ci-dessus, le profil de tolérance de SYMBICORT en traitement de fond et des symptômes a été similaire à celui des différents comparateurs en termes de pourcentage de patients avec effets indésirables, effets indésirables graves, et de pourcentage d'arrêts de traitements.

En particulier, la fréquence et la gravité des effets indésirables attendus tels que les effets locaux des corticoïdes inhalés (comme raucité de la voix, candidose oro-pharyngée) et les effets indésirables liés aux bêta-2 agonistes (comme tremblements, céphalées, palpitations, crampes, anomalies à l'ECG) observés avec SYMBICORT en traitement de fond et des symptômes et ont été similaires à ceux observés avec les comparateurs.

Aucune mention particulière n'a été ajoutée dans le RCP aux rubriques effets indésirables et mises en garde et précautions d'emploi.

Toutefois, les risques potentiels liés soit à une sur-utilisation ou une sous-utilisation et utilisation hors AMM (en pédiatrie et usage de la forme 400/12 µg par dose) ne pouvant être exclus, un plan de gestion des risques a été mis en place.

Celui-ci prévoit :

- Une étude de prescriptions ayant pour objectif de déterminer la fréquence des surdosages ou des sous-dosages, celle des prescriptions chez les moins de 18 ans et celle des prescriptions avec le dosage 400/12 µg par dose selon cette modalité.
- Une étude de suivi des patients ayant pour objectif de déterminer dans les conditions réelles d'emploi, le nombre total de prises quotidiennes de SYMBICORT.
- Un programme d'éducation et d'information adressé aux pneumologues, puis aux médecins généralistes et aux pharmaciens et un document d'information à destination des patients, incluant un carnet de suivi de l'asthme.

3.3. Conclusion

L'efficacité de SYMBICORT en traitement continu de fond et de secours a été évalué dans 5 études randomisées, dont 3 en double-aveugle et 2 ouvertes, chez des patients ayant un asthme modéré à sévère mal contrôlé par un traitement corticoïde inhalé à moyenne ou forte dose (cependant, des asthmes persistants légers ont aussi été inclus). Dans ces études, SYMBICORT en traitement de fond et de secours a été comparé à SYMBICORT ou au SERETIDE, en association à un médicament de secours bêta-2 agoniste de courte (terbutaline) ou longue durée d'action durée (formotérol). Dans 2 études, la posologie du traitement de fond était ajustable en fonction du contrôle de l'asthme. Le critère principal de ces études était le délai de survenue de la 1^{ère} exacerbation sévère.

Dans l'ensemble de ces études, il a été mis en évidence des différences statistiquement significatives, entre :

- les groupes traités par SYMBICORT en traitement de fond et de secours et
- les groupes comparateurs associant un traitement de fond corticoïde inhalé + bronchodilatateur de longue durée d'action (SYMBICORT ou SERETIDE) et un médicament de secours bêta-2 agoniste de courte (terbutaline) ou longue durée d'action durée (formotérol),

sur la fréquence des exacerbations sévères (critère principal de jugement de l'étude). Cependant, la pertinence clinique de ces différences est discutable. Sur les critères secondaires (exacerbations sévères ayant entraîné une hospitalisation ou une visite aux urgences, VEMS, symptômes et qualité de vie), aucune différence significative n'a été mise en évidence, excepté dans une étude (SMILE).

Le profil de tolérance du traitement en continu de fond et de secours par SYMBICORT a été similaire à ceux des différents traitements comparateurs comportant un médicament de secours, formotérol ou terbutaline. Les rubriques du RCP concernant les effets indésirables et les mises en garde et précautions d'emploi relatives à l'utilisation des corticoïdes au long cours, n'ont pas fait l'objet de modifications.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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.

La spécialité SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg/dose entre dans le cadre du traitement des patients atteints d'asthme persistant modéré soit en traitement de fond soit, chez les patients de 18 ans et plus, en traitement de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme.

La spécialité SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose entre dans le cadre du traitement des patients atteints d'asthme persistant modéré à sévère soit en traitement de fond soit, chez les patients de 18 ans et plus, en traitement de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme.

Intérêt de santé publique dans le cadre de l'utilisation de SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg et 200/6 µg par dose en traitement continu de fond et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme :

Le fardeau de santé publique représenté par l'asthme est important. Le fardeau correspondant à la sous-population des patients pouvant bénéficier de SYMBICORT TURBUHALER en traitement de fond et des symptômes de l'asthme persistant (modéré pour le dosage 100/6 µg par dose et modéré à sévère pour le dosage 200/6 µg par dose) n'est pas quantifiable.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique de l'asthme constitue un besoin de santé publique.

Au vu des données des essais cliniques, il n'est pas attendu de ces spécialités un impact sur la réduction de la morbi-mortalité liée à l'asthme par rapport à la prise en charge thérapeutique actuelle.

La transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée compte tenu notamment d'un risque potentiel de diminution de l'observance du traitement de fond par Symbicort au profit d'une prise à la demande, pouvant se traduire par une augmentation des exacerbations sévères.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg et 200/6 µg par dose dans cette nouvelle modalité de traitement.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il s'agit de médicaments de deuxième intention. Le traitement par ces spécialités 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.

Les spécialités SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg et 200/6 µg par dose conservent un service médical rendu important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg par dose utilisé, chez les patients âgés de 18 ans et plus, en traitement continu de fond de l'asthme persistant modéré et, en cas de besoin, pour les symptômes d'asthme (traitement de secours), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise charge habituelle de l'asthme.

SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg par dose utilisé, chez les patients âgés de 18 ans et plus, en traitement continu de fond de l'asthme persistant modéré à sévère et, en cas de besoin, pour les symptômes d'asthme (traitement de secours) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise charge habituelle de l'asthme.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Stratégie thérapeutique du traitement de l'asthme :

Le suivi du patient étant centré sur le contrôle de l'asthme, la stratégie thérapeutique est adaptée au niveau de 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 agoniste d'action brève inhalés que 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 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-AFSSAPS (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.

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.

4.3.2. Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Dans l'asthme, les spécialités SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg et 200/6 µg par dose sont indiquées en traitement continu de l'asthme persistant modéré (dosage 100/6 µg par dose) ou modéré à sévère (dosage 200/6 µg par dose), 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.

L'utilisation de SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg et 200/6 µg par dose en traitement continu de fond et pour soulager les symptômes d'asthme sera envisagée uniquement chez des patients âgés de 18 ans et plus, notamment chez ceux :

- ayant un contrôle insuffisant de l'asthme avec recours fréquent aux bêta-2 mimétiques de courte durée d'action inhalés,
- ayant eu des antécédents d'exacerbations d'asthme ayant nécessité une intervention médicalisée.

La nécessité d'un recours répété à un traitement de secours peut être le signe d'une mauvaise observance du traitement de fond ou d'une mauvaise adaptation de celui-ci. Il conviendra, avant de prescrire SYMBICORT TURBUHALER en traitement de fond et de secours et au cours du traitement selon cette modalité, de s'assurer de la bonne observance du traitement de fond, de l'utilisation correcte du système d'inhalation et de l'adaptation du traitement de fond à la sévérité de l'asthme.

SYMBICORT TURBUHALER 400/12 µg par dose ne doit pas être prescrit en traitement de secours.

4.4. Population cible

Les patients susceptibles de prendre SYMBICORT TURBUHALER en traitement de fond et de secours sont ceux, âgés de 18 ans et plus, atteints d'asthme persistant modéré à sévère ayant un contrôle insuffisant de l'asthme avec recours fréquent aux bêta-2 mimétiques de courte durée d'action inhalés ou ayant eu des antécédents d'exacerbations d'asthme ayant nécessité une intervention médicalisée.

L'utilisation de cette nouvelle modalité de traitement n'a pas de conséquence sur la population cible de SYMBICORT TURBUHALER.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, prenant en compte la nouvelle modalité de traitement permettant une utilisation de SYMBICORT TURBUHALER 100/6 et 200/6 µg/dose, chez l'adulte, à la fois en traitement continu de l'asthme persistant (modéré pour le dosage 100/6 µg par dose et modéré à sévère pour le dosage 200/6 µg par dose) et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes d'asthme.

La commission de la transparence demande la mise en place d'une étude auprès d'un échantillon représentatif de patients asthmatiques français traités par SYMBICORT TURBUHALER. Cette étude aura pour objectif de décrire en situation réelle de traitement :

- les caractéristiques des patients traités, en particulier l'âge et le stade de sévérité de l'asthme ;
- les modalités d'utilisation (posologie, traitements concomitants de l'asthme...) ;
- l'impact de l'utilisation de SYMBICORT TURBUHALER en cas de besoin, pour soulager les symptômes, sur l'observance du traitement de fond par SYMBICORT TURBUHALER ;
- l'impact de cette nouvelle modalité thérapeutique de SYMBICORT TURBUHALER sur une éventuelle utilisation du dosage 400/12 µg par dose en dehors de son indication (traitement de fond).

La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre aux demandes de la commission de la transparence.

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du plan de gestion des risques, ne pourraient répondre aux questions posées par la commission de la transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

4.5.1. Conditionnement

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement

65%