



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 février 2006

**FORMOAIR 12 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé
Flacon pressurisé de 100 doses (CIP: 369 512-6)**

Laboratoire CHIESI S.A.

formotérol (fumarate de) dihydrate

Liste I

Date de l'AMM : 26/08/2005

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

formotérol (fumarate de) dihydrate

1.2. Originalité

Il s'agit du premier formotérol disponible sous forme de solution pour inhalation en flacon pressurisé en alternative aux formes poudre pour inhalation.

1.3. Indications

Traitement symptomatique continu de l'asthme persistant, modéré à sévère, chez les patients nécessitant la prise quotidienne de bronchodilatateurs ; en association avec un traitement anti-inflammatoire continu (glucocorticoïdes inhalés et/ou oraux).

La corticothérapie associée devra être maintenue en prises régulières.

1.4. Posologie

La posologie est fonction de la sévérité de la maladie.

Posologie dans le traitement de l'asthme

Adultes (y compris les sujets âgés) et adolescents âgés de 12 ans et plus :

Dose usuelle : une bouffée matin et soir (soit 24 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté par jour).

Dans les cas sévères ; jusqu'à deux bouffées matin et soir au maximum (soit 48 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté par jour).

La dose journalière maximale est de 4 bouffées (48 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté).

Le médicament ne devra pas être utilisé plus de 3 mois après la date de dispensation au patient par le pharmacien (voir rubrique 6.4).

Bien que Formoair agisse rapidement, c'est un bronchodilatateur inhalé de longue durée d'action et il doit, par conséquent, être réservé au traitement régulier continu.

Formoair ne constitue pas le traitement de la crise d'asthme aiguë.

Pour le traitement des crises aiguës d'asthme, il est recommandé d'avoir recours à un bronchodilatateur β_2 mimétique par voie inhalée de courte durée d'action.

Les patients devront être avertis de ne pas arrêter ou modifier leur corticothérapie lors de l'instauration du traitement par Formoair.

La persistance ou l'augmentation des symptômes ou leur contrôle insuffisant avec les doses recommandées de Formoair témoignent d'une instabilité de la maladie sous jacente.

Insuffisance hépatique et rénale

Il n'a pas été réalisée d'étude clinique dans ces populations, néanmoins, les données existantes ne suggèrent pas la nécessité d'un ajustement de la posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2006)

R : SYSTEME RESPIRATOIRE
R03 : MÉDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES
AÉRIENNES
R03A : ADRENERGIQUES POUR INHALATION
R03AC : AGONISTES SELECTIFS BETA 2 ADRENERGIQUES
R03AC13 : Formotérol

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de longue durée d'action, sous forme inhalée, associés ou non à un corticoïde, ayant les indications :

- Bronchodilatateurs de longue durée d'action :
 - formotérol : FORADIL 12 µg/dose
OXIS TURBUHALER 12 µg/dose (non commercialisé)
 - salmétérol : SEREVENT 25 µg par dose
SEREVENT DISKUS 50 µg par dose, poudre pour inhalation
SISEROL 25 µg par dose (non commercialisé)
SISEROL DISKUS 50 µg par dose (non commercialisé)
- Bronchodilatateurs de longue durée d'action en association avec un corticoïde :
 - formotérol + budésonide : SYMBICORT TURBUHALER 200 et 400 µg par dose
 - salmétérol + fluticasone : SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose

2.2.2. Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement :

FORADIL 12 µg/dose

Le plus économique en coût de traitement :

SEREVENT 25 µg/dose

Le dernier inscrit :

OXIS TURBUHALER 12 µg/dose (JO du 31 mai 2005)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres bronchodilatateurs de longue durée d'action non inhalé.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Dans une étude pivot d'une durée de 12 semaines (en double-aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo), chez 448 patients atteints de d'asthme persistant modéré à sévère, le formotérol en solution en flacon pressurisé (FORMOAIR) a été non-inférieur au formotérol en poudre pour inhalation (FORADIL) sur le débit expiratoire de pointe du matin.

3.2. Effets indésirables/Sécurité

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés (>1/100, <1/10) ont été des palpitations, des tremblement, des céphalées et des toux.

Les effets indésirables peu fréquemment rapportés (>1/1000, <1/100) ont été : tachycardie, tachyarythmie, nausées, dysgueusie, augmentation de l'insulinémie, du taux sanguin d'acides gras libres et du taux sanguin de cétones, hypokaliémie, hyperglycémie, crampes musculaires, myalgies, agitation, sensations vertigineuses, irritation de la gorge, prurit, exanthème, hyperhydrose.

Tremblements, nausées, dysgueusie, irritation de la gorge, hyperhydrose, agitation, céphalées, sensations vertigineuses et crampes musculaires peuvent disparaître spontanément au bout de 1 à 2 semaines de traitement.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

Cette spécialité entre dans le cadre du traitement symptomatique de l'obstruction bronchique chez les patients asthmatiques.

Le rapport efficacité / effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention réservé aux patients atteints d'asthme persistant modéré à sévère, insuffisamment contrôlé par une corticothérapie inhalée à la dose optimale et chez qui la prise d'un bêta-2 stimulant inhalé d'action brève à la demande reste pluriquotidienne ou en cas de symptômes nocturnes.

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu par FORMOAIR 12 µg/dose est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

FORMOAIR 12 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à FORADIL 12 µg, poudre pour inhalation.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

➤ Stratégie thérapeutique.

- Le traitement de l'**asthme intermittent** ne requiert la prise de β-2 stimulants 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 (β-2 stimulants d'action brève inhalés à la demande) :
 - (i) **asthme léger** : traitement anti-inflammatoire quotidien par corticothérapie inhalée à faible dose.

 - (ii) **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 β-2 stimulants d'action brève est pluriquotidienne ou lorsqu'il existe des symptômes nocturnes, il est recommandé d'associer un bronchodilatateur d'action prolongée (β-2 stimulant inhalé d'action prolongée ou β-2 stimulant oral à libération prolongée) et éventuellement théophylline à libération prolongée.
Les β-2 stimulants d'action prolongée ne doivent être utilisés qu'après optimisation de la corticothérapie inhalée, et conjointement à celle-ci. En effet, lorsqu'un β-2 stimulant d'action prolongée est administré seul, son effet bronchodilatateur peut diminuer, en termes de durée d'action et/ou d'efficacité (tachyphylaxie).

 - (iii) **asthme sévère** : il nécessite le plus souvent l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée, de bronchodilatateurs d'action prolongée (β-2 stimulants inhalés d'action prolongée, théophyllines à libération prolongée ou β-2 stimulant oral à libération prolongée, voire d'un anticholinergique), et d'une corticothérapie orale. Il faut, à ce stade, différencier les cures courtes (6 à 8 jours) de corticoïdes oraux de la corticothérapie orale continue qui ne doit jamais être poursuivie sans procéder à des tentatives régulières visant à en réduire le niveau ou à la supprimer. Le but de l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée et de bronchodilatateurs d'action prolongée est de retarder ou réduire 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 β2 agoniste de longue durée d'action, le traitement additionnel par omalizumab (anti IgE) peut être une alternative à la corticothérapie orale.

➤ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

FORMOAIR 12 µg par dose a pour principe actif le formotérol, un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action. Cette spécialité doit être utilisée chez des patients atteints d'asthme persistant modéré à sévère, insuffisamment contrôlés par une

corticothérapie inhalée à la dose optimale et chez qui la prise d'un bêta-2 stimulant inhalé d'action brève à la demande est pluriquotidienne ou en cas de symptômes nocturnes.

Cette spécialité ne constitue pas une alternative aux bêta-2 agonistes de courte durée d'action utilisés en cas de crise. Les patients doivent continuer à prendre leur traitement anti-inflammatoire après l'introduction de FORMOAIR, même lorsque les symptômes s'atténuent. La persistance des symptômes ou la nécessité d'une augmentation du traitement bêta-2 agoniste traduisent une aggravation de l'état clinique sous-jacent, ce qui doit conduire à une réévaluation du traitement anti-asthmatique.

Le traitement ne doit pas être débuté pendant une exacerbation. En cas de crise aiguë, il convient d'utiliser un bêta-2 agoniste de courte durée d'action.

4.4. Population cible

Selon l'enquête du CREDES « L'asthme en France selon les stades de sévérité » (1998), la prévalence de l'asthme dans la population générale est de 5,8 %, ce qui représente environ 3,4 millions de patients si l'on extrapole à la population française (INED 2004). Toujours selon cette enquête, 50 % de ces patients présenteraient un asthme persistant modéré à sévère.

Par conséquent, la population cible de FORMOAIR 12 g/dose dans cette indication peut être estimée à environ 1,7 million de patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à 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 dans les indications et posologies de l'AMM.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65 %