

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
4 mars 2015

DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg, poudre pour inhalation

Boîte de 120 doses (CIP : 34009 278 754 7 2)

DUORESP SPIROMAX 320/9 µg, poudre pour inhalation

Boîte de 60 doses (CIP : 34009 278 755 3 3)

Laboratoire TEVA SANTE

DCI	Budésonide, fumarate de formotérol dihydraté
Code ATC (2014)	R03AK07 (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)
Indications concernées	<p>« DUORESP SPIROMAX est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus uniquement.</p> <p><u>Asthme</u> Indiqué dans le traitement continu de l'asthme, lorsque l'administration d'une association (corticostéroïde inhalé et agoniste β_2-adrénergique à longue durée d'action) est justifiée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et la prise d'agonistes β_2-adrénergiques à courte durée d'action « à la demande » ; ou - chez les patients qui sont déjà suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes β_2-adrénergiques à longue durée d'action. <p><u>BPCO</u> 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. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	28/04/2014 (centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2014	
	R	Système respiratoire
	R03	Médicaments pour les syndromes obstructifs
	R03A	Adrénérgiques pour inhalation
	R03AK	Adrénérgiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs
	R03AK07	fumarate de formotérol, budésonide

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés aux Collectivités des spécialités DUORESP SPIROMAX qui associent les mêmes principes actifs que ceux des spécialités SYMBICORT TURBUHALER mais avec un dispositif d'inhalation nouveau.

Ce dispositif est prêt à l'emploi (armé par l'ouverture du capuchon), auto-déclenché par l'inspiration, muni d'un indicateur de doses et la formulation comporte du lactose comme excipient permettant de percevoir la prise du médicament.

DUORESP SPIROMAX est disponible en deux dosages. Le dosage 320/9 µg est réservé au traitement de fond de l'asthme persistant alors que le dosage 160/4,5 µg peut être utilisé en traitement de fond et en traitement de secours "à la demande" (cf rubrique Posologie du RCP). Les deux dosages peuvent être utilisés dans le traitement de la BPCO.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« DUORESP SPIROMAX est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus uniquement.

Asthme

Indiqué dans le traitement continu de l'asthme, lorsque l'administration d'une association (corticostéroïde inhalé et agoniste β_2 -adrénergique à longue durée d'action) est justifiée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et la prise d'agonistes β_2 -adrénergiques à courte durée d'action « à la demande » ;

ou

- chez les patients qui sont déjà suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes β_2 -adrénergiques à longue durée d'action.

BPCO

Traitements 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. »

04 POSOLOGIE

« Asthme

DUORESP SPIROMAX ne doit pas être utilisée pour l'initiation d'un traitement de l'asthme.

DUORESP SPIROMAX n'est pas un traitement approprié pour le patient adulte présentant un asthme léger qui n'est pas contrôlé de façon adéquate par un corticostéroïde inhalé et des agonistes des β_2 adrénorécepteurs inhalés à courte durée « à la demande ».

La posologie de DUORESP SPIROMAX est individuelle et doit être adaptée à la sévérité de la maladie. Il convient d'en tenir compte non seulement à l'initiation d'un traitement comportant une association de médicaments mais également lors de l'adaptation de la dose d'entretien. Si un patient a besoin d'une association de doses différentes de celles qui sont disponibles dans l'inhalateur contenant l'association, des doses appropriées d'agonistes β_2 -adrénergiques et/ou de corticostéroïdes en inhalateurs individuels devront être prescrites.

Une fois les symptômes de l'asthme contrôlés, une réduction progressive de la dose de DUORESP SPIROMAX peut être envisagée. L'état des patients doit être régulièrement réévalué par le prescripteur/professionnel de santé de façon à ce que la dose de DUORESP SPIROMAX reste optimale. La dose doit être ajustée à la dose la plus faible permettant d'obtenir un contrôle efficace des symptômes.

S'il est approprié de diminuer la posologie à une dose plus faible que celle qui est disponible dans DUORESP SPIROMAX, il est recommandé de passer à une autre association fixe de budésonide et de fumarate de formotérol contenant une dose plus faible du corticostéroïde inhalé. Lorsque le contrôle à long terme des symptômes est maintenu à la dose minimale recommandée, l'étape suivante peut inclure un test avec un corticostéroïde inhalé uniquement.

Dans la pratique courante, lorsque les symptômes sont contrôlés par une administration de deux doses quotidiennes avec un produit à concentration inférieure, un rythme d'administration d'une dose quotidienne peut éventuellement être envisagé dans le cadre de la recherche de la dose minimale efficace, lorsque selon l'avis du prescripteur, un bronchodilatateur à longue durée d'action est nécessaire pour maintenir le contrôle au lieu d'un traitement utilisant un corticostéroïde inhalé seul.

DUORESP SPIROMAX 160/4,5 microgrammes par dose

Il existe deux approches thérapeutiques avec DUORESP SPIROMAX :

A : DUORESP SPIROMAX en traitement de fond continu : DUORESP SPIROMAX est pris en traitement de fond continu, avec un inhalateur contenant un bronchodilatateur à action rapide, à la demande, pour soulager les symptômes de l'asthme.

B : DUORESP SPIROMAX en traitement de fond continu et à la demande, pour soulager les symptômes de l'asthme : DUORESP SPIROMAX est pris en traitement de fond continu et à la demande, pour soulager les symptômes de l'asthme

DUORESP SPIROMAX en traitement de fond continu

Il convient de conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur inhalateur bronchodilatateur à action rapide de secours distinct en cas de besoin, pour soulager les symptômes de l'asthme.

Doses recommandées :

Adultes (18 ans et plus) : 1 à 2 inhalations deux fois par jour. Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à 4 inhalations deux fois par jour maximum.

L'augmentation de l'utilisation d'un bronchodilatateur à action rapide distinct indique une aggravation de la maladie sous-jacente et nécessite une réévaluation du traitement de l'asthme.

DUORESP SPIROMAX en traitement de fond continu et à la demande, pour soulager les symptômes de l'asthme

Les patients prennent une dose d'entretien quotidienne de DUORESP SPIROMAX et utilisent aussi DUORESP SPIROMAX à la demande, en présence de symptômes. Il convient de conseiller aux patients de toujours avoir à disposition DUORESP SPIROMAX en cas de besoin, pour soulager les symptômes de l'asthme.

DUORESP SPIROMAX en traitement de fond continu et à la demande en cas de symptômes de l'asthme doit être envisagé en particulier chez les patients avec :

- un contrôle insuffisant de l'asthme et qui nécessitent souvent l'administration d'un traitement « à la demande » pour soulager les symptômes de l'asthme
- des antécédents d'exacerbations de l'asthme nécessitant une intervention médicale

Il est recommandé de surveiller étroitement les effets indésirables dose-dépendants chez les patients qui utilisent régulièrement un nombre élevé d'inhalations supplémentaires de DUORESP SPIROMAX pour le traitement des symptômes de l'asthme.

Doses recommandées :

Adultes (18 ans et plus) : la dose d'entretien recommandée est de 2 inhalations par jour, à raison d'une inhalation matin et soir, ou de 2 inhalations le matin ou le soir. Chez certains patients, une dose d'entretien de 2 inhalations deux fois par jour peut être indiquée. Les patients doivent prendre une inhalation supplémentaire si besoin en cas de survenue de symptômes de l'asthme. Si les symptômes persistent au bout de quelques minutes, l'inhalation sera renouvelée. Ne pas prendre plus de 6 inhalations en une seule fois.

Une dose totale de plus de 8 inhalations par jour n'est généralement pas nécessaire. La dose totale peut cependant aller jusqu'à 12 inhalations par jour pendant une période limitée. Il est fortement conseillé aux patients qui prennent chaque jour plus de 8 inhalations de consulter un médecin. Ces patients devront être réévalués et leur traitement de fond reconsidéré.

DUORESP SPIROMAX 320/9 microgrammes par dose

Doses recommandées :

Adultes (18 ans et plus) : 1 inhalation deux fois par jour. Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à 2 inhalations deux fois par jour au maximum.

DUORESP SPIROMAX 320 microgrammes/ 9 microgrammes doit être utilisé en traitement d'entretien uniquement. Des dosages plus faibles de DUORESP SPIROMAX sont disponibles pour le traitement d'entretien et symptomatique

BPCO

DUORESP SPIROMAX 160/4,5 microgrammes par dose

Doses recommandées :

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

DUORESP SPIROMAX 320/9 microgrammes par dose

Doses recommandées :

Adultes (18 ans et plus) : 1 inhalation deux fois par jour.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

05.1 Asthme

Le traitement de l'asthme fait appel aux corticoïdes inhalés en traitement de fond et aux bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de longue durée d'action en association aux corticoïdes inhalés ou de courte durée d'action en traitement de secours en cas de symptômes d'asthme légers.

Le traitement de l'asthme intermittent ne requiert la prise de bêta-2 agonistes de courte durée d'action inhalés que lorsqu'une gêne respiratoire apparaît.

Le traitement de l'asthme persistant est fonction du stade de sévérité. Il nécessite un traitement de fond comportant un corticoïde inhalé seul ou en association avec un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action. La dose de corticoïde inhalé est fonction du stade de sévérité. Les bêta-2 agonistes de courte durée d'action sont utilisés en traitement de secours en cas de symptômes malgré le traitement de fond.

D'autres traitements (montélukast, théophylline, omalizumab) peuvent être utilisés en adjonction au corticoïde inhalé.

La corticothérapie orale en cure courte est réservée aux asthmes sévères non contrôlés par le traitement de fond.

Il existe de nombreuses spécialités à base de corticoïde inhalé ou de bêta-2 agoniste de longue durée d'action, de plus, sont disponibles des associations fixes corticoïde inhalé/bêta-2 agoniste de longue durée d'action présentés sous forme d'aérosol doseur (spray) ou de poudre pour inhalation en doses administrées à l'aide d'un inhalateur (différent d'une spécialité à l'autre). Ces présentations ont été développées afin de faciliter l'administration chez les patients ayant une mauvaise coordination main/poumon observée lors de l'utilisation d'un spray. Toutefois, ces inhalateurs de poudre peuvent s'avérer plus ou moins compliqués d'utilisation et source d'erreur¹.

L'association fixe budésonide/formotérol est déjà disponible dans la spécialité SYMBICORT TURBUHALER, dans les mêmes indications que DUORESP SPIROMAX dans l'asthme.

05.2 BPCO

Le traitement médicamenteux de la BPCO est symptomatique, il fait appel en première intention aux bronchodilatateurs bêta-2 agonistes et anticholinergiques de courte et longue durée d'action. En seconde intention, dans les formes sévères avec antécédents d'exacerbations répétées et symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action, un corticoïde inhalé peut être ajouté au bronchodilatateur de longue durée d'action sous forme d'une association fixe (les corticoïdes inhalés en monothérapie n'ont pas d'indication dans la BPCO).

L'association fixe budésonide/formotérol est déjà disponible dans la spécialité SYMBICORT TURBUHALER, avec la même indication dans la BPCO.

¹ Stelmach R et al. Incorrect application technique of metered dose inhalers by internal medicine residents: impact of exposure to a practical situation.

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 et/ou de la BPCO.

6.1.1 Asthme

Spécialité Laboratoire	DCI	Indications dans l'asthme	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/ non
SERETIDE DISKUS GlaxoSmithKline	Propionate de fluticasone, salmétérol	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 GlaxoSmithKline	Propionate de fluticasone salmétérol	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	Pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à SERETIDE DISKUS (complément de gamme).	Oui

Spécialité Laboratoire	DCI	Indications dans l'asthme	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/ non
SYMBICORT TURBUHALER Astrazeneca	Budésonide, formotérol	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.	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
INNOVAIR/ FORMODUAL Chiesi	Béclométasone, formotérol	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	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 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	20/11/ 2013	Important	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

Spécialité Laboratoire	DCI	Indications dans l'asthme	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/ non
		- 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 Mundi Pharma	Propionate de fluticasone, formotérol	« 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 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.	26/06/ 2013	Important	Pas 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.	Oui
RELVAR ELLIPTA 92/22 µg, GlaxoSmithKline	Furoate de fluticasone, vilantérol	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 ».	17/12/ 2014	Insuffisant	Sans objet	Non pris en charge à ce jour

6.1.2 BPCO

Spécialité Laboratoire	DCI	Indications dans la BPCO	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/ non
SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose GlaxoSmithKline	Propionate de fluticasone, salmétérol	Traitement symptomatique de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré avant administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 60 % de la valeur théorique, et présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.	18/07/2012 (RI)	Modéré	Sans objet	Oui
SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose, Astrazeneca	Budésonide, formotérol	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.	18/07/2012 (RI)	Modéré	Sans objet	Oui
INNOVAIR / FORMODUAL 100/6 µg/dose, Chiesi	dipropionate de béclométhasone, fumarate de formotérol	Traitement symptomatique des patients présentant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.	17/12/2014	Modéré	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action dans le traitement symptomatique continu des patients ayant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.	En cours d'évaluation
RELVAR ELLIPTA 92/22 µg, GlaxoSmithKline	Furoate de fluticasone, vilanterol	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.	17/12/2014	Modéré	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste longue durée d'action dans le traitement symptomatique continu de la BPCO chez les patients 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.	En cours d'évaluation

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

SYMBICORT TURBUHALER, ayant les mêmes principes actifs et les mêmes indications que DUORESP SPIROMAX, est le comparateur le plus cliniquement pertinent.

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
Royaume-Uni	Oui	Indications du RCP
Allemagne	Oui	Indications du RCP
Espagne	Oui	Indications du RCP
Norvège	Oui	Indications du RCP
Danemark	Oui	Indications du RCP
Suède	Oui	Indications du RCP
Portugal	Oui	Indications du RCP
Irlande	Oui	Indications du RCP
Croatie	Oui	Indications du RCP
Lettonie	Oui	Indications du RCP
République Tchèque	Oui	Indications du RCP
Bulgarie	Oui	Indications du RCP
Italie	En cours	Indications du RCP
Pays-Bas		
Belgique		
Estonie		

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

DUORESP SPIROMAX ayant les mêmes principes actifs que SYMBICORT TURBUHALER, son dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché était un dossier « hybride » selon l'article 10(3) de la directive Européenne 2001/83/CE et en conformité avec la ligne directrice sur les produits pour inhalation CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1.

Ainsi, l'efficacité de DUORESP SPIROMAX a été validée par la démonstration chez le volontaire sain, de la bioéquivalence pharmacocinétique entre DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg et SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg d'une part, et entre DUORESP 320/9 µg et de SYMBICORT TURBUHALER 400/12 µg, d'autre part.

De plus, une étude (étude PIF) a comparé les caractéristiques d'inhalation (débit inspiratoire de pointe et autres paramètres d'inhalation) chez des patients asthmatiques, des patients atteints BPCO et des volontaires sains montrant que les patients atteints d'asthme ou de BPCO étaient capables de générer un débit inspiratoire similaire avec SPIROMAX et TURBUHALER, équivalent pour une bonne utilisation des dispositifs.

En complément de ces études, une étude clinique de phase IIIB (BFS-AS-306 « ASSET ») a été réalisée pour montrer la non-infériorité de DUORESP SPIROMAX par rapport à SYMBICORT TURBUHALER chez des patients asthmatiques. Le modèle de l'asthme a été choisi pour cette étude en raison de la plus grande amplitude et de la plus grande rapidité d'obtention des effets cliniques attendus par rapport à la BPCO. Seuls les résultats de cette étude clinique seront décrits ci-après.

L'étude ASSET, randomisée en double aveugle avec double placebo, a comparé pendant 12 semaines DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg par rapport à SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg chez 605 patients âgés d'au moins 12 ans atteints d'asthme persistant. Les traitements ont été pris à la posologie de 2 inhalations 2 fois par jour (matin et soir). Tous les patients ont été entraînés à l'utilisation des dispositifs d'inhalation étudiés.

La non-infériorité de DUORESP SPIROMAX par rapport à SYMBICORT TURBUHALER a été évaluée dans la population *Per Protocole* (PP) sur la variation hebdomadaire moyenne du DEP résiduel mesuré 2 fois le matin avant l'inhalation de la première dose des médicaments à la semaine 12 par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal). Il pouvait être conclu à la non-infériorité si la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % de la différence entre les traitements était supérieure à -15 L/min.

Un total de 605 patients a été randomisé dont 303 dans le groupe DUORESP SPIROMAX et 302 dans le groupe SYMBICORT TURBUHALER.

La population PP a comporté 573 patients dont 289 dans le groupe DUORESP SPIROMAX et 284 dans le groupe SYMBICORT TURBUHALER.

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes.

Le DEP résiduel moyen du matin était de 339,3 L/min dans le groupe DUORESP SPIROMAX et de 347,1 L/min dans le groupe SYMBICORT TURBUHALER et le VEMS moyen de 2,2 L dans le groupe DUORESP SPIROMAX et 2,3 L dans le groupe SYMBICORT TURBUHALER

Après 12 semaines de traitement, le DEP résiduel du matin a augmenté de 18,834 L/min dans le groupe DUORESP SPIROMAX et de 21,796 L/min dans le groupe SYMBICORT TURBUHALER soit une différence de -2,957 L/min avec un $IC_{95\%} = [-9,02 ; 3,11]$, dont la limite inférieure est supérieure au seuil de non-infériorité de -15 L/min. Par conséquent, il peut être conclu à la non-infériorité de DUORESP SPIROMAX par rapport à SYMBICORT TURBUHALER en termes de variation du DEP résiduel du matin à la semaine 12 par rapport à l'inclusion.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues du RCP

Comme DUORESP SPIROMAX contient à la fois du budésonide et du formotérol, il peut se produire des effets indésirables de même nature que ceux qui ont été rapportés pour chacun de ces composants. Les effets indésirables les plus fréquents sont les effets indésirables pharmacologiquement prévisibles d'un agoniste bêta-2 adrénergique, tels que les tremblements et les palpitations. Ils ont tendance à être relativement légers et disparaissent en général après quelques jours de traitement. Aucune augmentation de ces effets indésirables n'a été rapportée suite à l'administration simultanée de ces deux composants.

Les effets indésirables associés au budésonide ou au formotérol le plus fréquemment observés sont : candidose oropharyngée, céphalées, tremblements, palpitations, légère irritation de la gorge, toux et enrouement.

Des effets systémiques peuvent apparaître avec les corticostéroïdes inhalés, en particulier lorsque des doses élevées sont administrées pendant de longues périodes. Ces effets apparaissent probablement moins souvent que lors d'une corticothérapie par voie orale. Les effets systémiques possibles sont : un syndrome de Cushing, une freination de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome. Une augmentation de la sensibilité aux infections et un trouble de l'adaptation au stress peuvent aussi se produire. Les effets sont probablement dépendants de la dose, du temps d'exposition, de l'exposition concomitante et antérieure aux corticoïdes et de la sensibilité individuelle.

Le traitement par des agonistes β 2-adrénergiques peut entraîner une élévation des taux sanguins d'insuline, d'acides gras libres, de glycérol et de corps cétoniques.

8.2.2 Plan de gestion des risques (PGR)

Les risques importants identifiés ou potentiels mentionnés dans le PGR de DUORESP SPIROMAX sont ceux des classes thérapeutiques du budésonide et du formotérol.

Ils sont liés :

- soit aux effets systémiques de la corticothérapie, notamment syndrome de Cushing, freination de la fonction surrénalienne, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, diminution de la densité osseuse, glaucome, cataracte, hyperactivité motrice et trouble du sommeil. Ces risques sont cependant moins fréquents qu'au cours d'une corticothérapie orale.
- soit aux effets des bronchodilatateurs agonistes beta 2 adrénergiques d'action longue, notamment hypokaliémie, troubles du rythme cardiaque ou événements indésirables, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et liés à l'exacerbation ou la détérioration du contrôle de l'asthme,
- soit aux substances actives, budésonide et formotérol, notamment l'interaction potentielle avec les inhibiteurs du CYP3A4 ou les bloqueurs Beta adrénergiques.

Des risques potentiels de mésusage de DUORESP SPIROMAX similaires à ceux décrits pour SYMBICORT TURBUHALER sont également mentionnés dans le PGR.

Ils correspondent à :

- l'utilisation du dosage 320/9 μ g dans le traitement d'entretien et symptomatique (indication du dosage 160/4.5 μ g) alors qu'il doit être réservé au traitement d'entretien uniquement, pouvant exposer les patients à de très fortes doses (la dose maximale quotidienne du dosage 160/4.5 μ g est de 12 inhalations alors qu'elle est de 4 inhalations pour le dosage 320/9 μ g), les plaçant plus à risque de développer des effets systémiques. Ce risque existe également pour le SYMBICORT TURBUHALER.
- l'utilisation de DUORESP chez les enfants/adolescents de moins de 18 ans. Une étude est prévue dans le cadre du PGR chez l'enfant et l'adolescent, afin de vérifier que la

pharmacocinétique et le profil de tolérance de DUORESP sont également comparables à ceux de SYMBICORT TURBUHALER dans cette population.

08.3 Résumé & discussion

Dans une étude de non-infériorité (ASSET), randomisée en double aveugle avec double placebo, DUORESP SPIROMAX 160/4,5µg a été comparé à SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg par dose chez 605 patients âgés de 12 ans et plus atteints d'asthme persistant. Les deux spécialités sont des associations de budésonide et de formotérol présentées sous forme de poudre pour inhalation mais administrées à l'aide d'inhalateurs différents, SPIROMAX et TURBUHALER. Les patients ont reçu les traitements à la posologie de 2 inhalations 2 fois par jour pendant 12 semaines. Tous les patients ont été entraînés à l'utilisation des dispositifs d'inhalation étudiés.

La non-infériorité de DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg par rapport à SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg par dose a été démontrée dans la population *Per Protocole* (n=573) sur la variation hebdomadaire moyenne du DEP résiduel mesuré 2 fois le matin avant l'inhalation de la première dose des médicaments à la semaine 12 par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal) : augmentation du DEP résiduel du matin de 18,834 L/min dans le groupe DUORESP SPIROMAX et de 21,796 L/min dans le groupe SYMBICORT TURBUHALER, soit une différence de -2,957 L/min avec un $IC_{95\%} = [-9,02 ; 3,11]$, dont la limite inférieure est supérieure au seuil de non-infériorité de -15 L/min.

Les effets indésirables de DUORESP SPIROMAX sont ceux habituellement observés avec le budésonide et le formotérol. Il s'agit principalement de candidose oropharyngée, céphalées, tremblements, palpitations, légère irritation de la gorge, toux et enrouement. Les effets de type bêta-2 adrénergiques tels que tremblements et palpitations ont tendance à être relativement légers et disparaissent en général après quelques jours de traitement.

Des effets systémiques peuvent apparaître avec les corticostéroïdes inhalés, en particulier lorsque des doses élevées sont administrées pendant de longues périodes.

08.4 Programme d'études et développements en cours

Une étude est prévue dans le cadre du PGR chez l'enfant et l'adolescent, afin de vérifier que la pharmacocinétique et le profil de tolérance de DUORESP SPIROMAX sont également comparables à ceux de SYMBICORT TURBUHALER dans cette population

09.1 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 de courte durée d'action 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-AFSSAPS² (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 recommandations GINA³ (2014) proposent soit de recourir à l'association d'une corticothérapie inhalée et d'un bêta-2 agoniste inhalé d'action prolongée associé à un bêta-2 agoniste inhalé d'action brève pour le traitement des symptômes, soit de recourir à une association fixe d'un corticoïde inhalé à faible dose et de formotérol à la fois comme traitement de fond et comme traitement de secours.

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

² 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

³ Global Initiative for Asthma

http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf

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.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

DUORESP SPIROMAX est un traitement de seconde intention dans le traitement de l'asthme persistant :

- chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée à la dose optimale et la prise d'un bêta-2 agoniste inhalé de courte durée d'action 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.

09.2 BPCO

Le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de BPCO doit comporter une évaluation du stade de sévérité de la BPCO fondée sur les symptômes (toux chronique, dyspnée à l'effort, production d'expectorations purulentes, exacerbations) et l'état fonctionnel respiratoire.

L'arrêt du tabac est la seule mesure susceptible de ralentir le déclin du VEMS. La vaccination antigrippale est préconisée. La réadaptation à l'effort et la kinésithérapie respiratoire contribuent à l'amélioration des symptômes, de la qualité de vie et de la participation aux activités quotidiennes mais aucun médicament ne prévient l'évolution de la BPCO vers l'insuffisance respiratoire chronique.

La prise en charge médicamenteuse de la BPCO, en dehors des exacerbations, se fait par paliers en fonction du stade de sévérité et de la réponse au traitement. Les médicaments utilisés visent à diminuer les symptômes et à réduire la fréquence et la gravité des exacerbations.

Selon la SPLF (2009)⁴, en cas de bronchite chronique simple, aucun médicament n'est nécessaire.

Chez les patients ayant une BPCO légère (stade I) qui ne sont pas quotidiennement gênés par une dyspnée, l'utilisation à la demande de bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action est généralement suffisante.

Chez les patients ayant une BPCO modéré (stade II) à très sévère (stade IV) dont la dyspnée gêne les activités quotidiennes, l'utilisation d'un traitement symptomatique continu par bronchodilatateur de longue durée d'action (LA), bêta-2 agonistes ou anticholinergiques, doit être proposée. Trois bêta-2 agonistes LA (formotérol, salmétérol, indacatérol, olodatérol) et deux anticholinergiques LA (tiotropium et glycopyrronium) ont une AMM dans le traitement symptomatique continu de la BPCO. Leur efficacité n'est pas différente. Par ailleurs, l'aclidinium, autre anticholinergique LA a également une AMM dans cette indication mais la Commission de la transparence a estimé que sa place dans la stratégie thérapeutique ne pouvait être définie (absence de comparaison à un autre bronchodilatateur LA). Chez les patients de stade II au stade IV qui reçoivent un traitement symptomatique continu par bronchodilatateur LA, le traitement est complété en cas d'accès dyspnéique par un bronchodilatateur de courte durée d'action à la demande.

⁴ Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandation pour la pratique clinique : prise en charge de la BPCO (mise à jour 2009). Revue des maladies respiratoires 2010;27:522-48

En cas de réponse insuffisante à un bronchodilatateur LA, l'association d'un bêta-2 agoniste LA et d'un anticholinergique LA peut apporter un bénéfice supplémentaire, après vérification du bon usage du système d'inhalation.

Dans les recommandations GOLD⁵ (2015), l'association d'un bêta-2 agoniste LA à un anticholinergique LA est un traitement de seconde ligne à tous les stades de la maladie (stades I à IV), la première ligne de traitement de chaque stade tenant compte à la fois du niveau de risque d'exacerbation et de l'importance des symptômes (voir le détail dans les recommandations).

Les corticoïdes inhalés ne sont recommandés (SPLF 2009 et GOLD 2015) que conjointement à un bronchodilatateur LA chez des patients avec un VEMS < 50 %⁶ de la valeur théorique et des exacerbations répétées soit aux stades sévère (stade III) à très sévère (stade IV). En France, seuls des corticoïdes inhalés en association fixe avec un bêta-2 agoniste LA ont une AMM dans cette indication. Ces associations fixes n'ont pas démontré d'effet sur la mortalité (toutes causes confondues) et augmentent le risque d'infections respiratoires basses, en particulier de pneumonies.

Le traitement inhalé par bronchodilatateur LA seul ou associé à un corticoïde inhalé ne doit être poursuivi que si un bénéfice sur les symptômes est observé.

Les corticoïdes par voie générale ne sont pas recommandés.

La théophylline per os à action prolongée, dont l'utilisation est limitée par l'étroitesse de sa marge thérapeutique, n'est proposée que si le patient a du mal à utiliser les bronchodilatateurs inhalés ou si ces derniers améliorent insuffisamment la dyspnée.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg et 320/9 µg, poudre pour inhalation, sont des traitements symptomatiques de seconde intention de la BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) chez les patients ayant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement régulier par bronchodilatateur de longue durée d'action. Il n'y a pas lieu d'associer systématiquement un corticoïde inhalé à un bronchodilatateur de longue durée d'action dans le traitement de la BPCO.

⁵ Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease : http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Feb18.pdf

⁶ Indication pour un VEMS < 60 % de la valeur théorique pour l'association salmétérol/fluticasone (cf AMM)

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Asthme

► 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.

► DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg et 320/9 µg, associant un corticoïde (budésonide) à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (formotérol) entrent dans le cadre du traitement de fond des patients atteints d'asthme persistant modéré à sévère. DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg peut également être utilisé en traitement de secours « à la demande » en plus du traitement de fond.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Ces spécialités sont des traitements de seconde intention dans le traitement de l'asthme persistant :

- chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée à la dose optimale et la prise d'un bêta-2 agoniste inhalé de courte durée d'action 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 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 de fond par une association corticoïde inhalé / bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (adultes 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 DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg et 320/9 µg ne sont pas susceptibles de d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg et 320/9 µg, poudre pour inhalation, est important dans traitement continu de l'asthme, lorsque l'administration d'une association (corticostéroïde inhalé et agoniste β2-adrénergique à longue durée d'action) est justifiée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et la prise d'agonistes β2-adrénergiques à courte durée d'action « à la demande » ;

ou

- chez les patients qui sont déjà suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes β2-adrénergiques à longue durée d'action.

10.1.2 BPCO

► La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Du fait de la faible quantité d'effet associée à l'adjonction d'un corticoïde inhalé à dose élevée à un bronchodilatateur de longue durée d'action, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est faible.

► Ces spécialités sont des traitements symptomatiques de seconde intention de la BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) chez les patients ayant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement régulier par bronchodilatateur de longue durée d'action. Il n'y a pas lieu d'associer systématiquement un corticoïde inhalé à un bronchodilatateur de longue durée d'action dans le traitement de la BPCO.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique :

La BPCO est une maladie dont la prévalence est élevée, responsable d'une morbidité importante (handicap, exacerbations, complications, co-morbidités), d'une mortalité, d'une altération marquée de la qualité de vie des patients et de recours aux soins importants et croissants qui en font une priorité pour la santé publique. Par ailleurs, il persiste un sous-diagnostic important en France.

En termes de santé publique, le poids induit par la BPCO est donc majeur.

L'amélioration de la prise en charge de la BPCO constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 75 de la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique visant à réduire les limitations fonctionnelles et les restrictions d'activité et des conséquences sur la qualité de vie, Programme d'actions en faveur de la BPCO 2005 – 2010, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques, Plan de prévention par la réduction de l'exposition au tabagisme).

Compte tenu de l'absence de démonstration d'un impact sur des critères de santé publique tels que les exacerbations, les hospitalisations et la mortalité ne peut être établi, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité ou de qualité de vie des spécialités DUORESP SPIROMAX par rapport aux thérapeutiques existantes.

En conséquence, les spécialités DUORESP SPIROMAX ne sont pas susceptibles d'avoir d'impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg et 320/9 µg, poudre pour inhalation, est modéré dans le traitement symptomatique de la BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) chez les patients ayant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement régulier par bronchodilatateur de longue durée d'action.

Au total, la Commission donne un avis favorable 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 le traitement continu de l'asthme, lorsque l'administration d'une association (corticostéroïde inhalé et agoniste β2-adrénergique à longue durée d'action) est justifiée :**
 - **chez les patients insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et la prise d'agonistes β2-adrénergiques à courte durée d'action « à la demande » ;**
- ou**
- **chez les patients qui sont déjà suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes β2-adrénergiques à longue durée d'action.**

- dans le traitement symptomatique de la BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) chez les patients ayant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement régulier par bronchodilatateur de longue durée d'action.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg et 320/9 µg, poudre pour inhalation, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SYMBICORT TURBUHALER dans la prise en charge de l'asthme persistant et de la BPCO sévère chez l'adulte.

010.3 Population cible

10.3.1 Asthme

Dans cette indication, la population cible de DUORESP SPIROMAX est définie par les patients adultes atteints d'asthme persistant modéré à sévère.

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, rapporté à la population française, représente environ 3,8 millions de patients (INED 2015).

Toujours selon cette enquête, 50 % de ces patients auraient un asthme persistant et 21% un asthme persistant modéré à sévère, ce qui représente une population de 798.000 patients.

DUORESP SPIROMAX étant indiqué chez l'adulte, sa population cible peut être estimée à **615.000 patients**.

10.3.2 BPCO

Dans cette indication, la population cible de DUORESP SPIROMAX est définie par les patients adultes atteints de BPCO sévère avec antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.

Les données épidémiologiques sur la prévalence de la BPCO sont peu nombreuses. Elle a été estimée à 7,5 % dans une étude réalisée dans une population de plus de 40 ans venant consulter dans un centre d'examen de santé dans un cadre préventif⁷, ce qui, rapporté à la population française âgée de plus de 40 ans (données INED 2015) représente 2 470 000 patients atteints de BPCO.

Selon les données épidémiologiques européennes^{8,9,10}, la prévalence de la BPCO en fonction du stade de sévérité peut être estimée à environ 40 % pour les stades légers, 45 % pour les stades modérés et 15 % pour les stades sévères. Les stades sévères représenteraient donc **370 000 patients**.

⁷ Fuhrman C, Delmas MC, pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. Épidémiologie descriptive de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France. Rev Mal Respir 2010;27(2):160-8.

⁸ BEH – Roche – BPCO n°27 – 28 juillet 2007

⁹ Hoogendorn et al. Severity distribution of COPD in Dutch general practice. Respir Med 2006;100:3-6

¹⁰ Pena et al. IBERPOC multicenterepidemiological study. CHEST 2000 ;118(4):981-9

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer la prévalence des patients atteints de BPCO sévère insuffisamment contrôlée par un bronchodilatateur de longue durée d'action en monothérapie.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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