

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
20 avril 2016

*dipropionate de béclo mé tasone / fumarate de formotérol*

**INNOVAIR 200/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé**

Flacon de 120 doses (CIP : 34009 300 400 3 4)

**FORMODUAL 200/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé**

Flacon de 120 doses (CIP : 34009 300 400 2 7)

**INNOVAIR NEXTHALER 200/6 µg/dose, poudre pour inhalation**

Inhalateur de 120 doses (CIP : 34009 300 399 4 6)

**FORMODUAL NEXTHALER 200/6 µg/dose, poudre pour inhalation**

Inhalateur de 120 doses (CIP : 34009 300 399 3 9)

Laboratoire CHIESI

Code ATC	R03AK08 (adrénergique en association à un corticoïde pour les syndromes obstructifs des voies aériennes)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 200/6 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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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 ».</li> <li>ou</li> <li>▪ 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. »</li> </ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	24/11/2015 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	R R03 R03A R03AK R03AK08 Système respiratoire Immunosuppresseurs Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes Adrénergiques pour inhalation Adrénergiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes formotérol

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités d'un nouveau dosage (200/6 µg/dose) des spécialités INNOVAIR/FORMODUAL et INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER qui existent déjà au dosage de 100/6 µg/dose.

Ces nouvelles spécialités dosées à 200/6 µg/dose ont une AMM uniquement dans l'asthme.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

**« INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 200/6 est indiqué chez l'adulte en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :**

- **chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande ».**

**ou**

- **chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. »**

## 04 POSOLOGIE

« INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 ne doit pas être utilisé en première intention pour l'initiation d'un traitement de l'asthme.

La posologie de INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 est individuelle et doit être ajustée en fonction de la sévérité de la maladie ; que ce soit à l'initiation ou pendant les phases d'adaptation du traitement.

Si 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, bêta-2 agonistes et corticostéroïdes devront être administrés séparément.

Le dipropionate de béclométhasone contenu dans INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 se caractérise par une distribution de particules de taille extrafine ce qui conduit à une activité locale plus importante qu'avec une formulation de dipropionate de béclométhasone « non-extrafine » (100 microgrammes de dipropionate de béclométhasone en formulation « extrafine » contenus dans INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 sont équivalents à 250 microgrammes de dipropionate de béclométhasone dans une formulation non-extrafine). Ainsi, la dose quotidienne totale de dipropionate de béclométhasone administrée avec INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 devrait être inférieure à celle administrée avec une formulation non-extrafine.

Lorsqu'un traitement par INNOVAIR/FORMODUAL est initié chez un patient traité par une formulation de béclométhasone délivrant des particules non-extrafines, il convient d'en tenir compte et de réduire la dose de dipropionate de béclométhasone pour l'ajuster en fonction des besoins du patient.

**Posologies recommandées pour les adultes de 18 ans et plus :**

2 inhalations 2 fois par jour.

La dose journalière maximale est de 4 inhalations.

INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 ne doit être utilisé que comme traitement continu de fond. Un dosage plus faible (INNOVAIR/FORMODUAL 100/6) est disponible pour le traitement continu de fond et pour soulager les symptômes d'asthme en cas de besoin.

Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence un bronchodilatateur à courte durée d'action à leur disposition en traitement de secours pour traiter les symptômes d'asthme.

Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage prescrit est adapté pour un traitement optimal du patient. Il ne sera modifié que sur avis médical. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale permettant de maintenir le contrôle des symptômes. Lorsque celui-ci est obtenu avec la posologie minimale recommandée, l'administration d'un corticostéroïde inhalé seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace.

INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 n'est pas adapté pour une phase de réduction des doses. Dans cette situation, il convient d'utiliser un inhalateur identique contenant des doses plus faible de dipropionate de béclométhasone (INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 microgrammes).

Les patients devront être informés de la nécessité de poursuivre le traitement par INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 de façon quotidienne, même si la symptomatologie a régressé.

**Groupes particuliers de patients :**

Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les patients âgés. Il n'existe pas de donnée concernant l'emploi de INNOVAIR/FORMODUAL en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 5.2).

**Posologies recommandées chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans :**

INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

**Mode d'administration :**

INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 est utilisé par voie inhalée. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

L'asthme est une maladie bronchique chronique, réversible et variable dans le temps. Il se caractérise par des crises récurrentes où l'on observe des difficultés respiratoires et une respiration sifflante dues au rétrécissement du calibre des bronches. Les facteurs de risque pour le développement de l'asthme comptent l'inhalation de substances de déclenchement, comme les allergènes, la fumée du tabac et les produits chimiques irritants.

La sévérité de l'asthme caractérise le phénotype de l'asthmatique sur le long terme (3 à 6 mois). Elle peut être définie par la pression thérapeutique nécessaire pour obtenir de manière durable un contrôle satisfaisant ou optimal de la maladie<sup>1</sup>.

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 inhalés de courte durée d'action que lorsqu'une gêne respiratoire apparaît.

Dans le traitement de l'asthme persistant, 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<sup>2</sup> (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.

---

<sup>1</sup> Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents (HAS, 2004)

<sup>2</sup> 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](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche_de_synth_350se_asthme.pdf)

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.

Il existe déjà différentes spécialités inhalées à base de bêta-2 agoniste de longue durée d'action ou de corticoïdes ou d'association fixes corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action. Par conséquent, le besoin est déjà couvert pour le traitement continu de l'asthme persistant.

## 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.

DCI	Nom et Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
fluticasone / salmétérol	<b>SERETIDE</b> <b>50/25µg</b> <b>125/25µg</b> <b>250/25µg</b>  <b>GlaxoSmithKline</b>	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. Remarque : le dosage 100/50 µg/dose, n'est pas adapté au traitement de l'asthme sévère de l'adulte et de l'enfant	RI  18/07/2012	Important	SERETIDE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à SERETIDE DISKUS (complément de gamme). (Avis du 27/06/2001)	Oui
	<b>SERETIDE DISKUS</b> <b>100/50 µg</b> <b>250/50 µg</b> <b>500/50 µg</b>  <b>GlaxoSmithKline</b>				Compte tenu de l'association du corticoïde au bêta-2 agoniste qui devrait permettre de limiter le nombre de patients asthmatiques prenant un bêta-2 agoniste de longue durée d'action sans traitement anti-inflammatoire de fond, SERETIDE DISKUS apporte une amélioration du service médical rendu (niveau IV) en terme d'observance par rapport à l'administration séparée d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action et d'un glucocorticoïde (Avis du 27/09/2000)	

budenoside / formotérol	<b>SYMBICORT TURBUHALER 100/6µg AstraZeneca</b>	<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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</li> <li>- 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.</li> </ul> <p>Note : le dosage SYMBICORT Turbuhaler 100/6 microgrammes par dose n'est pas adapté au traitement de l'asthme persistant sévère</p>	RI 18/07/2012	Important	SYMBICORT TURBUHALER partage l'amélioration du service médical rendu par SERETIDEDISKUS (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 par voie inhalée. (Avis du 09/05/2001)	Oui
	<b>SYMBICORT TURBUHALER 200/6µg AstraZeneca</b>				SYMBICORT TURBUHALER 400/12 µg par dose est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg par dose (Avis du 18/12/2002)	
	<b>SYMBICORT TURBUHALER 400/12µg AstraZeneca</b>					
béclométasone / formotérol	<b>INNOVAIR / FORMODUAL 100/6µg Chiesi</b>	<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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</li> <li>- 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.</li> </ul>	RI 15/05/2013	Important	INNOVAIR / FORMODUAL 100/6 µg par dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé, association fixe de béclométasone et de formotérol, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités inhalées contenant une association fixe corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action.	Oui
propionate de fluticasone / fumarate de formotérol	<b>FLUTIFORM / IFFEZA / AFFERA 50/5 µg 125/5 µg 250/10 µg Mundi Pharma</b>	<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 »</li> <li>Ou</li> <li>- 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.</li> </ul>	26/06/2013	Important	Les spécialités FLUTIFORM/IFFEZA / AFFERA dans leurs différents dosages n'apportent 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

budésonide / fumarate de formotérol dihydrate	<b>DUORESP SPIROMAX</b> <b>160/4,5 µg</b> <b>320/9 µg</b>  <b>Teva Santé</b>	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.	04/03/2015	Important	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.	Non pris en charge à ce jour
fluticasone furoate / vilantérol	<b>RELVAR ELLIPTA</b> <b>92/22 µg</b> <b>184/22 µg</b>  <b>GlaxoSmithKline</b>	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	NA	Non pris en charge

RI : renouvellement d'inscription

## 06.1 Autres technologies de santé

Sans objet

### ► Conclusion

Les comparateurs cités sont cliniquement pertinents à l'exception de RELVAR ELLIPTA dont le SMR a été jugé insuffisant.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ➤ INNOVAIR 200/6 µg/dose

Pays	Prise en charge		
	Date de début de prise en charge	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
AT		En cours	
CZ		En cours	
EL		En cours	
ES		En cours	
GE (RMS)	Janvier 2016	Oui	Indication de l'AMM
HU		En cours	
IT		En cours	
NL	Janvier 2016	Oui	Indication de l'AMM
PL		En cours	
PT		En cours	
SI		En cours	
SK		En cours	
UK	Décembre 2015	Oui	Indication de l'AMM

### ➤ FORMODUAL 200/6 µg/dose

Pays	Prise en charge		
	Date de début de prise en charge	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
BE		En cours	
BG		En cours	
CY		En cours	
DK	Novembre 2015	Oui	Indication de l'AMM
EL		En cours	
ES		En cours	
FI		En cours	
IT		En cours	
LT		En cours	
LU		En cours	
LV		En cours	
NO		En cours	
RO		En cours	
SP		En cours	
UK	Décembre 2015	Oui	Indication de l'AMM

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose

Le laboratoire a fourni deux études cliniques comparatives, randomisées en double aveugle :

- une étude de supériorité *versus* béclométasone 250 µg/dose non extrafine et de non-infériorité *versus* l'association fixe propionate fluticasone/salmétérol 500/50 µg/dose (SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose) (étude CCD-065-PR-0021)
- une étude de supériorité *versus* béclométasone extrafine 100 µg (étude CCD-1005-CSR-0071).

En complément de ces données, deux études (ICAT-SY et ICAT-SE) ont démontré la non-infériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose (2 inhalations 2 fois/jour) par rapport à SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose (budésonide/formotérol, 2 inhalations 2 fois/jour) et à SERETIDE 125/25 µg/dose (fluticasone/salmétérol, 2 inhalations 2 fois/jour). Ces études ont déjà été examinées dans le cadre de la demande d'inscription d'INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose (voir avis du 7 novembre 2007).

#### ➤ Etude *versus* SERETIDE 500/50 µg/dose (étude CCD-065-PR-0021)

Cette étude randomisée en double aveugle, triple placebo, avait pour objectif principal :

1. de démontrer la supériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose (2 inhalations 2 fois/jour) *versus* béclométasone 250 µg/dose non extrafine (4 inhalations 2 fois/jour) en monothérapie en termes de :
  - variation du VEMS matinal pré-dose
  - contrôle de l'asthme évalué par le pourcentage de jours sans symptômes,ET
2. de démontrer la non-infériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose (2 inhalations 2 fois/jour) à SERETIDE 500/50 µg/dose (1 inhalation 2 fois/jour) en termes de variation du VEMS matinal pré-dose à 24 semaines par rapport à l'inclusion.

Les critères d'inclusion des patients étaient les suivants :

- Hommes ou femmes de 12 à 77 ans
- Asthme persistant sévère (critères du GINA 2006),
- Test de réversibilité positif (variation du VEMS  $\geq 12\%$  et  $\geq 200$  mL) post-salbutamol (400 µg).
- Niveau de contrôle de l'asthme au cours des deux semaines précédant la pré-inclusion puis l'inclusion défini par au moins un des critères ci-dessous :
  - symptômes diurnes plus de deux fois par semaines ;
  - limitation des activités ;
  - symptôme ou réveil nocturne ;
  - prise d'un traitement de secours plus de deux fois par semaine.
- Traitement par fortes doses de corticostéroïde inhalé (>1000 µg de béclométasone ou équivalent par jour) ou une association fixe ou libre de corticostéroïde inhalé dose moyenne + bêta 2 agoniste de longue durée d'action (dose quotidienne de 800 µg de budésonide / 500 µg de propionate de fluticasone ou dose équivalente de corticostéroïde inhalé) plus
- 24 µg de formotérol ou 100 µg de salmétérol, dose stable pendant au moins deux mois précédant l'inclusion.
- VEMS  $\geq 40\%$  et  $< 80\%$  des valeurs prédites et au moins 0,9 L après période appropriée sans prise de bronchodilatateur.

Deux co-critères de jugement principaux ont été étudiés et mesurés à 24 semaines :

- variation du VEMS matinal pré-dose entre le début et la fin du traitement,
- variation du pourcentage de jours sans symptôme entre le début et la fin du traitement.

## Analyse statistique :

Les critères principaux d'efficacité ont été analysés à la fois sur la population en intention de traiter (ITT) et en population per protocole (PP).

Les deux co-variables d'efficacité ont été analysées en utilisant une méthode de covariance (ANCOVA) avec les modalités de traitement et le pays comme covariable à effet aléatoire.

Si la non-infériorité *versus* propionate de fluticasone/salmétérol est démontrée, la supériorité *versus* béclométasone en monothérapie, était démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (test bilatéral) de la différence des deux traitements à la dernière visite était supérieure à zéro pour chacun des deux co-critères principaux analysés en ITT.

Si la supériorité *versus* béclométasone en monothérapie pour chacun des deux co-critères est démontrée, la non-infériorité *versus* propionate de fluticasone/salmétérol sur le VEMS sera obtenue si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (test bilatéral) de la différence des deux traitements à la dernière visite est supérieure à -0,20 L analysés en ITT et PP.

## Résultats :

La répartition des effectifs est présentée dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Répartition des effectifs de l'étude CT01**

	INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose	SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose	Béclométasone 50 µg	Total
Population randomisée	237	242	242	721
Population ITT	234	241	241	716
Population PP	217	228	219	664

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes (voir tableau 2)

**Tableau 2 : Caractéristique des patients à l'inclusion (étude CT01)**

	INNOVAIR® 200/6 béclométasone/formotérol (n = 234)	Béclométasone 250 (n = 241)	SERETIDE® DISKUS® 500/50 fluticasone/salmétérol (n = 241)
Hommes, nombre (%)	106 (45,3)	102 (42,3)	100 (41,5)
Age, ans (extrêmes)	48,8 (13-71)	47,4 (12-69)	49,7 (12-70)
Poids, kg (extrêmes)	78,2 (50-127)	77,9 (41-135)	77,7 (40-120)
Taille, cm (extrêmes)	168 (125-191)	168,7 (147-194)	168,5 (145-196)
Fumeurs actifs, n (%)	3 (1,3)	6 (2,5)	5 (2,1)
Anciens fumeurs, n (%)	35 (15)	31 (12,9)	32 (13,3)
Nombre moyen de paquets/années (extrêmes)	3 (0,2-5)	2,9 (1-5)	3,2 (1-5)
VEMS, L (écart type)	2,02 (1,90)	2,02 (1,87)	1,99 (1,92)
VEMS, % valeur prédite (écart type)	65,6 (68,2)	65,2 (67,2)	65,7 (66,4)
CVF, L (écart type)	3,12 (2,97)	3,12 (3,01)	3,05 (2,94)
DEM <sub>25-75</sub> , L/sec (écart type)	1,33 (1,19)	1,36 (1,20)	1,38 (1,17)

### Analyse de la supériorité *versus* béclométasone

Aucune différence significative n'a été observée entre INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg et la béclométasone, ni en termes de variation du VEMS matinal pré-dose, ni en termes de variation du pourcentage de jours sans symptômes dans la population ITT.

### Analyse de la non-infériorité *versus* SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose

Dans la population ITT, la variation du VEMS matinal pré-dose a été de 0,20 L dans le groupe INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose et de 0,22 L dans le groupe SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose, soit une différence -0,03 L avec un IC<sub>95%</sub> = [-0,10 ; 0,05] dont la borne est supérieure à la borne de non-infériorité prédéfinie (-0,20 L) (voir tableau 3).

Dans la population PP, la variation du VEMS matinal pré-dose à S24 a été de 0,21 L dans le groupe INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose et de 0,23 L dans le groupe SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose, soit une différence de -0,02 L avec un IC<sub>95%</sub> = [-0,10 ; 0,05] dont la borne inférieure est supérieure à la borne de non-infériorité prédéfinie (-0,20 L).

Les résultats dans les populations ITT et PP ont été concordants, toutefois, il ne peut être conclu à la non-infériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose par rapport à SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose dans la mesure où les deux co-critères de jugement étaient liés et que la première condition d'une démonstration de la supériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose n'a pas été remplie.

Il est à noter par ailleurs que le seuil de non-infériorité choisi (-0,2 L) est peu contraignant, correspondant à une différence minimale cliniquement pertinente en terme de variation du VEMS et se trouve être du même ordre de grandeur que la taille de l'effet observé dans les deux groupes de traitement.

**Tableau 3 : Résultats sur la variation du VEMS pré-dose à la semaine 24 par rapport à l'inclusion (population ITT) – étude CT01**

	INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose	Béclométasone 50 µg	SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose
Population ITT	234	716	241
VEMS à l'inclusion (L)	2,02 ± 1,90	2,02 ± 1,87	1,99 ± 1,92
Variation du VEMS à S24 par rapport à l'inclusion (L)* IC <sub>95%</sub>	0,20 [0,14 ; 0,25]	0,16 [0,11 ; 0,21]	0,22 [0,17 ; 0,28]
Différence par rapport à INNOVAIR/FORMODUAL*, IC <sub>95%</sub>	-	0,04 [-0,04 ; 0,11]	-0,03 [-0,10 ; 0,05]

\* : moyenne des moindres carrés

### ➤ Etude *versus* béclométasone (étude CCD-1005-CSR-0071)

Cette étude randomisée en double aveugle avait pour objectif principal de démontrer la supériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose (2 inhalations 2 fois/jour) par rapport à la béclométasone extrafine 100 µg (4 inhalations 2 fois/jour) en termes de variation du DEP à la semaine 12 par rapport à l'inclusion.

Les critères d'inclusion des patients étaient les suivants :

- Homme et femme ≥ 18 ans
  - Patient traités depuis au moins 4 semaines
  - Asthme persistant sans contrôle optimal sous forte dose de corticoïde inhalé (1000 à 2000 µg de béclométasone non extrafine ou équivalent) ou des doses moyennes d'une association fixe corticoïde inhalé/bêta-2 agoniste de longue durée d'action (500 à 1000 µg de béclométasone non extrafine ou équivalent + 24 µg de formotérol ou 100 µg de salmétérol)
  - VEMS entre 40 et 80 % avec une valeur absolue d'au moins 900 ml après période de sevrage de bronchodilatateur à la visite de pré-sélection et à la fin de période de pré-inclusion.
  - Test de réversibilité positif (variation VEMS ≥ 12 % et ≥ 200 ml, post-salbutamol (400 µg)
  - Asthme non parfaitement contrôlé défini par :
    - VEMS > 80 %
    - Et au moins un des critères ci-dessous
      - symptômes diurnes plus de 2 fois/semaine
      - limitation de l'activité
      - symptômes ou réveils nocturnes
      - traitement de secours plus de 2 fois par semaines
    - Et un score ACQ > 0,75
- A la visite de pré-sélection et à la fin de période de pré-inclusion
- Au moins 7 mesures pré-doses du DEP pendant la période de pré-inclusion

Le critère de jugement principal était la variation du DEP à la semaine 12 par rapport à l'inclusion.

### Résultats :

Au total, 376 patients ont été randomisés dont 192 dans le groupe INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose et 184 dans le groupe béclométasone.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes (voir tableau 4).

**Tableau 4 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (étude CT02)**

	<b>INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose Béclométasone/formotérol (n = 184)</b>	<b>Béclométasone extrafine 100 µg/dose (n = 175)</b>
Hommes, nombre (%)	84 (45,7)	63 (36,0)
Age, ans (extrêmes)	49,5 (18-75)	49,1 (18-78)
Poids, kg (extrêmes)	77,57 (40,8-128,0)	77,15 (40,0-125,0)
Taille, cm (extrêmes)	169,7 (144-192)	168,6(150-189)
Non Fumeurs, n (%)	151 (82,1)	147 (84,0)
Anciens fumeurs, n (%)	33 (17,9)	28 (16,0)
Nombre moyen de paquets/années	2,6	2,7
VEMS, L (écart type; extrêmes)	2,02 (0,6; 1,05-3,73)	1,96 (0,55; 1,00-3,84)
VEMS, % valeur prédite (écart type; extrêmes)	64,7 (8,5; 43-87)	65,2 (10,7; 40-108)
CVF, L (écart type; extrêmes)	3,21 (0,89; 1,43-5,59)	3,13 (10,7; 1,51-6,70)
Score ACQ (écart type; extrêmes)	2,12 (0,63; 1,00-4,00)	2,16 (0,65; 0,86-4,14)

### Résultats sur le critère de jugement principal :

La variation du DEP sur la durée totale de l'étude par rapport à l'inclusion a été supérieure dans le groupe INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose par rapport au groupe béclométasone : 16,45 versus -3,63 L/min (p < 0,001) (voir tableau 5).

**Tableau 5 : Résultats sur la variation du DEP matinal pré-dose à la semaine 12 par rapport à l'inclusion (population ITT) – étude CT02**

	<b>INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose</b>	<b>Béclométasone extrafine 100 µg</b>
<b>Population ITT</b>	184	175
<b>DEP à l'inclusion (L/min)</b>	310,39 ± 107,65	312,63 ± 102,58
<b>Variation du DEP matinal pré-dose à S12 par rapport à l'inclusion (L/min)</b>	16,45 ± 46,96	-3,63 ± 29,30
<b>Différence par rapport à INNOVAIR/FORMODUAL (L/min)</b>	-	18,53
<b>IC<sub>95%</sub></b>		[10,33; 26,73]
<b>p</b>		< 0,001

## 8.1.2 INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 200/6 µg/dose

L'évaluation de l'efficacité clinique d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 200/6 µg/dose dans l'asthme repose sur le dossier clinique de FORMODUAL/INNOVAIR NEXTHALER 100/6 µg/dose dans lequel la non-infériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose avait été démontrée par rapport à INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose aux posologies de 1 inhalation 2 fois/jour et 2 inhalations 2 fois/jour (voir l'avis du 4 septembre 2013)

Par ailleurs, selon la directive européenne sur le développement des produits par voie inhalée (CPMP/EWP/4151/00 rev.1, 1 August 2009), le laboratoire a réalisé une étude visant à :

- démontrer l'équivalence pharmacocinétique entre les deux dosages 200/6 µg/dose et 100/6 µg/dose en termes de biodisponibilité pulmonaire du dipropionate de béclométhasone (DPB), du 17-MBP (17 monopropionate de béclométhasone, métabolite actif du DPB) et du formotérol,
- évaluer l'exposition systémique totale des principes actifs d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER administré aux doses de 100/6 µg et 200/6 µg).

En raison de différences observées entre INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose et 200/6 µg/dose pour la biodisponibilité du formotérol, une étude complémentaire de pharmacodynamie a été réalisée pour comparer l'effet bronchodilatateur d'une prise unique d'INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose et d'INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose donnés à deux doses différentes (1 et 4 inhalations) chez des asthmatiques contrôlés ou partiellement contrôlés. Cette étude de phase II, randomisée en double aveugle, croisée, versus placebo a montré la non-infériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 200/6 µg/dose par rapport à INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose en termes de d'ASC<sup>3</sup> du VEMS<sub>0-12h</sub>.

## 08.2 Tolérance

### Données de RCP :

La présence de dipropionate de béclométhasone et de fumarate de formotérol dihydraté dans INNOVAIR et FORMODUAL peut entraîner des effets indésirables dont la nature et la sévérité sont identiques à celles des effets indésirables de chacun des deux principes actifs. L'administration concomitante des deux principes actifs n'entraîne pas la survenue d'événements indésirables supplémentaires.

Les effets spécifiques du formotérol sont : tremblements, céphalées, tachycardie, bradycardie sinusale, angor, ischémie myocardique et allongement de l'intervalle QTc.

Les effets indésirables spécifiques du dipropionate de béclométhasone sont : mycoses buccales, candidoses buccales, dysphonie et irritation de la gorge.

Les corticoïdes par voie inhalée (par exemple le dipropionate de béclométhasone) peuvent avoir des effets systémiques, surtout en cas d'utilisation prolongée à de fortes doses, notamment : freination surrénalienne, diminution de la densité minérale osseuse, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, cataracte et glaucome.

## 08.3 Résumé & discussion

### 8.3.1 INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose

INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose (2 inhalations 2 fois/jour) a été comparé à la béclométhasone 250 µg/dose non extrafine (4 inhalations 2 fois/jour) et à l'association fixe propionate fluticasone/salmétérol 500/50 µg/dose (SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose, 1 inhalation 2 fois/jour) dans une étude randomisée en double aveugle avec triple placebo chez des patients atteints d'asthme persistant sévère. L'objectif principal de l'étude était double :

- démontrer la supériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose (2 inhalations 2 fois/jour) *versus* béclométhasone 250 µg/dose (4 inhalations 2 fois/jour) en monothérapie en termes de :
  - variation du VEMS matinal pré-dose à la semaine 24
  - contrôle de l'asthme évalué par le pourcentage de jours sans symptôme à la semaine 24, ET

---

<sup>3</sup> Aire sous la courbe.

- démontrer la non-infériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose (2 inhalations 2 fois/jour) à SERETIDE 500/50 µg/dose (1 inhalation 2 fois/jour) en termes de variation du VEMS matinal pré-dose à 24 semaines par rapport à l'inclusion.

Dans la population ITT, aucune différence significative n'a été observée entre INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose et la béclométasone, ni en termes de variation du VEMS matinal pré-dose, ni en termes de variation du pourcentage de jours sans symptômes.

Les résultats dans les populations ITT et PP ont été concordants pour mettre en évidence la non-infériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose par rapport à SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose en termes de variation du VEMS matinal pré-dose en tenant compte d'un seuil de non-infériorité de -0,2 L. Toutefois, il ne peut être conclu formellement à la non-infériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose par rapport à SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose dans la mesure où les deux co-critères de jugement étaient liés et que la première condition d'une démonstration de la supériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose par rapport à la béclométasone 250 µg/dose n'a pas été remplie.

Dans une deuxième étude randomisée en double aveugle, chez 376 patients ayant un asthme persistant mal contrôlé par de fortes doses de corticoïdes inhalés, la supériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose (2 inhalations 2 fois/jour) a été démontrée versus béclométasone extrafine 100 µg/dose (4 inhalations 2 fois/jour) en termes de variation du DEP matinal pré-dose évalué sur une période de 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion (16,45 versus -3,63 L/min,  $p < 0,001$ ).

En complément de ces données, deux études déposées dans le cadre de la demande d'inscription d'INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose ont démontré la non-infériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose (2 inhalations 2 fois/jour) par rapport à SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose (budésonide/formotérol, 2 inhalations 2 fois/jour) et à SERETIDE 125/25 µg/dose (fluticasone/salmétérol, 2 inhalations 2 fois/jour).

Les effets indésirables liés au traitement par l'association fixe dipropionate de béclométasone/fumarate de formotérol sont ceux observés avec le formotérol (tremblements, céphalées, tachycardie, bradycardie sinusale, angor, ischémie myocardique et allongement de l'intervalle QTc) et ceux observés avec la béclométasone (mycoses buccales, candidose buccale, dysphonie et irritation de la gorge).

Des effets indésirables systémiques, surtout en cas d'utilisation prolongée à de fortes doses de corticoïdes peuvent survenir, notamment : freination surrénalienne, diminution de la densité minérale osseuse, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, cataracte et glaucome.

### 8.3.2 INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 200/6 µg/dose

L'évaluation de l'efficacité d'INNOVAIR NEXTHALER 200/6 µg/dose repose d'une part sur l'évaluation de l'efficacité clinique d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg et la démonstration de l'équivalence de la biodisponibilité du dipropionate de béclométasone (DBP), d'un métabolite actif du DPB et du formotérol. Cette équivalence n'ayant pas été démontrée pour le formotérol, une étude complémentaire de pharmacodynamie a été réalisée. Cette étude de phase II, croisée, randomisée en double aveugle, *versus* placebo, a montré la non-infériorité d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 200/6 µg/dose par rapport à INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose en termes de d'ASC<sup>4</sup> du VEMS<sub>0-12h</sub> aux deux doses étudiées (1 et 4 inhalations en prise unique).

---

<sup>4</sup> Aire sous la courbe.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose et INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 200/6 µg par dose sont des traitements de seconde intention dans le traitement de fond des patients atteints d'asthme persistant pour lesquels l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde à un broncho-dilatateur de longue durée d'action est justifiée, c'est-à-dire :

- 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.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▮ L'asthme persistant se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation de la qualité de vie. Il peut exceptionnellement engager le pronostic vital du patient.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement de fond des patients atteints d'asthme persistant modéré à sévère.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de seconde intention. Il 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.
- ▮ Intérêt de santé publique :

Les spécialités INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose et INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 200/6 µg/dose ne sont pas susceptibles de présenter un impact sur la santé publique compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes 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.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé, et INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 200/6 µg/dose, poudre pour inhalation, est important dans les indications de l'AMM.**

**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 les indications et aux posologies de l'AMM.**

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

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg par dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé, INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 200/6 µg par dose, poudre pour inhalation, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé, INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose, poudre pour inhalation et aux autres associations fixes corticoïde + bêta-2 agoniste de longue durée d'action dans le traitement continu de l'asthme persistant.

## 010.3 Population cible

La population cible d'INNOVAIR/FORMODUAL 200/6 µg/dose et d'INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER 200/6 µg/dose 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 millions d'adultes asthmatiques (INED 2012).

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 630.000 patients.

# 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

## ► Conditionnements

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