

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
20 janvier 2016***formotérol***FORMOTEROL MYLAN 12 MICROGRAMMES, poudre pour inhalation en gélule**

Boîte de 30 gélules (CIP : 34009 280 283 8 9)

Boîte de 60 gélules (CIP : 34009 280 284 4 0)

Laboratoire MYLAN S.A.S.

Code ATC	<b>R03AC13 (agoniste sélectif bêta-2 adrénergique)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« Formotérol Mylan 12 µg est indiqué dans l'asthme, en association à la corticothérapie inhalée continue de fond, en traitement symptomatique de l'obstruction bronchique et en traitement préventif de l'asthme induit par l'effort, lorsqu'un traitement adapté par corticoïdes s'avère insuffisant.  Formotérol Mylan 12 µg est indiqué dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en traitement symptomatique de l'obstruction bronchique. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	12/03/2015 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	R Système respiratoire R03 Médicaments pour les syndromes obstructifs R03A Adrénergiques pour inhalation R03AC Agonistes sélectifs bêta-2 adrénergiques R03AC13 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 de Collectivités de FORMOTEROL MYLAN 12 µg, poudre pour inhalation en gélule.

Cette spécialité est similaire à la spécialité FORADIL 12 µg, poudre pour inhalation en gélule (même composition qualitative et quantitative en principe actif et même forme pharmaceutique). Le mécanisme du dispositif d'inhalation fourni dans le conditionnement est identique à celui de FORADIL 12 µg et provient du même fabricant. Seules des modifications esthétiques, notamment de couleur, les différencient.

FORMOTEROL MYLAN 12 µg diffère de FORADIL 12 µg par le libellé des indications dans la mesure où l'AMM de FORMOTEROL MYLAN 12 µg a été octroyé à l'issue d'une procédure décentralisée ayant la Suède comme état membre de référence.

Les indications thérapeutiques de la spécialité FORMOTEROL MYLAN 12 µg sont les suivantes :

- Dans l'asthme, en association à la corticothérapie inhalée continue de fond, en traitement symptomatique de l'obstruction bronchique et en traitement préventif de l'asthme induit par l'effort, lorsqu'un traitement adapté par corticoïdes s'avère insuffisant.
- Dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en traitement symptomatique de l'obstruction bronchique.

Les indications thérapeutiques de la spécialité de référence FORADIL 12 µg en France sont rédigées ainsi :

- Traitement symptomatique continu de l'asthme - chez des patients nécessitant des prises quotidiennes de bêta2 agonistes à action rapide et de courte durée, - et/ou en cas de symptômes nocturnes, en association avec un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes inhalés.
- Traitement préventif de l'asthme induit par l'effort. N.B.: le formotérol n'est pas un traitement de la crise d'asthme. En cas de crise d'asthme, utiliser un bêta2 mimétique d'action rapide et de courte durée par voie inhalée ou en fonction de la gravité par voie injectable.
- Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« Formoterol Mylan 12 µg est indiqué dans l'asthme, en association à la corticothérapie inhalée continue de fond, en traitement symptomatique de l'obstruction bronchique et en traitement préventif de l'asthme induit par l'effort, lorsqu'un traitement adapté par corticoïdes s'avère insuffisant.

**Formoterol Mylan 12 µg est indiqué dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en traitement symptomatique de l'obstruction bronchique. »**

## 04 POSOLOGIE

---

« L'utilisation par le patient de doses supérieures à la posologie usuelle sur plus de 2 jours par semaine est le signe d'un contrôle insuffisant de la maladie et doit conduire à une réévaluation du traitement. Formoterol Mylan 12 µg n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans en raison de l'insuffisance de données de sécurité et d'efficacité.

### **Asthme**

Dans l'asthme, Formoterol Mylan 12 µg peut être utilisé régulièrement à raison de une ou deux prises quotidiennes, et aux moments où surviennent des symptômes broncho-obstructifs aigus pour les soulager.

#### Adultes (au-dessus de 18 ans) :

*Traitement des symptômes broncho-obstructifs aigus* : 1 inhalation.

*Traitement symptomatique continu* : dose usuelle : 1 inhalation une ou deux fois par jour. Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à 2 inhalations une ou deux fois par jour.

*Prévention de l'asthme induit par l'effort* : 1 inhalation avant l'effort.

En traitement continu, la dose journalière à ne pas dépasser est de 4 inhalations, toutefois, de façon occasionnelle, elle pourra être portée à 6 inhalations par jour réparties sur une période de 24 heures. A chaque prise, ne pas dépasser 3 inhalations.

#### Enfants et adolescents (6 ans et plus) :

*Traitement des symptômes broncho-obstructifs aigus* : 1 inhalation.

*Traitement symptomatique continu*: dose usuelle : 1 inhalation une ou deux fois par jour.

*Prévention de l'asthme induit par l'effort* : 1 inhalation avant l'effort.

En traitement continu, la dose journalière à ne pas dépasser est de 2 inhalations, toutefois, de façon occasionnelle, elle pourra être portée à 4 inhalations par jour réparties sur une période de 24 heures. A chaque prise, ne pas dépasser 1 inhalation.

### **BPCO**

*Traitement symptomatique continu* : 1 inhalation une ou deux fois par jour.

La dose journalière à ne pas dépasser en traitement continu est de 2 inhalations. Si besoin, des inhalations supplémentaires à la posologie usuelle prescrite dans le cadre du traitement continu peuvent être prises pour soulager les symptômes, sans toutefois dépasser une dose totale maximum de 4 inhalations par jour (traitement continu et inhalations supplémentaires comprises). A chaque prise, ne pas dépasser plus de 2 inhalations. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

### 05.1 Asthme

L'asthme est une maladie chronique dont la gravité et la fréquence varient d'une personne à l'autre et qui se caractérise par des crises récurrentes où l'on observe des difficultés respiratoires et une respiration sifflante. Lors d'une crise d'asthme, la paroi des bronches gonfle, ce qui entraîne un rétrécissement de leur calibre et réduit le débit de l'air inspiré et expiré.

Le traitement de l'asthme intermittent ne requiert la prise de bêta-2 agonistes d'action brève 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 par bêta-2 agoniste d'action brève inhalés à la demande. Il comporte généralement un corticoïde inhalé, dont la dose est adaptée en fonction du contrôle de l'asthme, seul ou associé à un ou plusieurs traitements additionnels (bronchodilatateur de longue durée d'action, montélukast, théophylline à libération prolongée).

En cas d'asthme sévère non contrôlé par ces traitements, un corticoïde oral en cure courte peut être utilisé.

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.

Plusieurs spécialités à base de bronchodilatateurs de longue durée d'action, notamment à base de formotérol, sont actuellement disponibles. FORMOTEROL MYLAN 12 µg est une spécialité supplémentaire à base de formotérol ayant l'AMM dans le traitement de l'asthme.

### 05.2 BPCO

On regroupe sous le terme de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) l'ensemble des affections pulmonaires chroniques caractérisées par une obstruction de la circulation de l'air à l'intérieur des poumons. Les symptômes les plus communs sont la dyspnée, la production excessive de crachat et une toux chronique. La cause la plus fréquente est le tabagisme. D'autres polluants, notamment professionnels, sont les autres facteurs associés à la BPCO. La BPCO évolue vers un handicap physique et respiratoire pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient.

L'arrêt du tabagisme et de l'exposition aux polluants responsables de la maladie sont les premières mesures à mettre en œuvre et les seules susceptibles de ralentir le déclin respiratoire.

Les traitements médicamenteux sont purement symptomatiques, ce sont les bronchodilatateurs de courte durée d'action et de longue durée d'action, anticholinergiques et bêta-2 agonistes, en monothérapie ou en association, les associations fixes inhalées de bêta-2 agoniste de longue durée d'action et de corticoïde et les dérivés de la théophylline à libération prolongée (si le patient a du mal à utiliser les bronchodilatateurs inhalés ou si ces derniers améliorent insuffisamment la dyspnée).

L'oxygénothérapie est réservée aux patients ayant une hypoxémie diurne ( $\text{PaO}_2 \leq 55$  mm Hg), à distance d'un épisode aigu et malgré un traitement optimal.

De nombreuses spécialités à base de bronchodilatateurs de longue durée d'action, notamment à base de formotérol, sont actuellement disponibles. FORMOTEROL MYLAN 12 µg est une spécialité supplémentaire à base de formotérol ayant une AMM dans le traitement de la BPCO.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Bronchodilatateurs de longue durée d'action sous forme inhalée ayant une indication dans l'asthme et la BPCO :

DCI	NOM Laboratoire	Indication <sup>1</sup>	SMR (date du dernier avis)	ASMR (date de l'avis)	Prise en charge Oui/Non
<b>Bronchodilatateurs bêta-2 agoniste de longue durée d'action sous forme inhalée</b>					
Formotérol	<b>ASMELOR NOVOLIZER 12 µg par dose</b> , poudre pour inhalation <i>Meda Pharma</i>	Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et nécessitant un traitement bronchodilatateur de longue durée d'action.	Important (27/05/2009)	ASMELOR NOVOLIZER n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive et nécessitant un traitement bronchodilatateur de longue durée d'action. (27/05/2009)	Oui
	<b>ATIMOS 12 µg par dose</b> , solution pour inhalation en flacon pressurisé <i>Chiesi SA</i>	Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive.	Important (06/02/2008)	ATIMOS 12 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action disponibles dans cette indication. (06/02/2008)	Oui  (non commercialisé)
	<b>FORMOAIR 12 µg par dose</b> , solution pour inhalation en flacon pressurisé <i>Chiesi SA</i>		Important (06/02/2008)	FORMOAIR 12 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action disponibles dans cette indication. (06/02/2008)	Oui

<sup>1</sup> Uniquement dans la BPCO

	<b>FORADIL 12 µg par dose</b> , poudre pour inhalation en gélule <i>Novartis Pharma</i>	Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive.	Important (29/02/2012)	Pas d'ASMR spécifique dans la BPCO.	Oui
	<b>OXIS TURBUHALER 12 µg par dose</b> , poudre pour inhalation <i>AstraZeneca</i>	Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique.	Important (13/01/2010)	OXIS TURBUHALER 12 µg par dose partage avec le salmétérol (spécialités SEREVENT et SISEROL 25 µg par dose et spécialités SEREVENT et SISEROL DISKUS 50 µg par dose) l'amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique habituelle de prise en charge des patients atteints de BPCO, en l'absence d'un traitement symptomatique continu, et une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV), par rapport à l'ipratropium (ATROVENT), en termes de modalités d'emploi (diminution du nombre de prise par jour) permettant une meilleure prise en charge avec conséquences cliniques possibles. (15/09/2004)	Oui  (non commercialisé)
Salmétérol	<b>SEREVENT 25 µg par dose</b> , suspension pour inhalation en flacon pressurisé <i>GlaxoSmithKline</i>	Traitement symptomatique de la bronchopneumopathie chronique obstructive.	Important (16/02/2011)	Ces spécialités apportent une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique habituelle de prise en charge des patients atteints de BPCO en l'absence de traitement symptomatique continu et une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV), par rapport à l'ipratropium (ATROVENT), en termes de modalités d'emploi (diminution du nombre de prise par jour) permettant une meilleure prise en charge avec conséquence cliniques possibles. (07/04/2004)	
	<b>SEREVENT DISKUS 50 µg par dose</b> , poudre pour inhalation <i>GlaxoSmithKline</i>	N.B. : il n'y a pas lieu d'associer systématiquement un corticoïde inhalé à un bronchodilatateur dans le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive.	Important (16/02/2011)		

Autres bronchodilatateurs ayant uniquement une indication dans le traitement symptomatique continu de la BPCO sous forme inhalée :

DCI	NOM Laboratoire	Indication <sup>2</sup>	SMR (date du dernier avis)	ASMR (date de l'avis)	Prise en charge Oui/non
<b>Bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de longue durée d'action sous forme inhalée</b>					
Indacatérol	<b>HIROBRIZ BREEZHALER</b> , poudre pour inhalation en gélule <i>Novartis Pharma</i>	Traitement bronchodilatateur continu de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients adultes atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).	Important (15/12/2010)	HIROBRIZ BREEZHALER 150 µg et 300 µg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action indiqués dans la BPCO. (15/12/2010)	Oui
	<b>ONBREZ BREEZHALER</b> , poudre pour inhalation en gélule <i>Novartis Pharma</i>		Important (15/12/2010)	ONBREZ BREEZHALER 150 µg et 300 µg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action indiqués dans la BPCO. (15/12/2010)	Oui
	<b>OSLIF BREEZHALER</b> , poudre pour inhalation en gélule <i>Novartis Pharma</i>		Important (15/12/2010)	OSLIF BREEZHALER 150 µg et 300 µg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action indiqués dans la BPCO. (15/12/2010)	Oui
	<b>SEREVENT DISKUS 50 µg par dose</b> , poudre pour inhalation <i>GlaxoSmithKline</i>		Important (16/02/2011)		Oui

<sup>2</sup> Uniquement dans la BPCO

Olodatérol	<b>STRIVERDI RESPIMAT 2,5 µg/dose,</b> solution pour inhalation <i>Boehringer Ingelheim France</i>	STRIVERDI RESPIMAT est indiqué en traitement bronchodilatateur continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).	Modéré (18/03/2015)	STRIVERDI RESPIMAT 2,5 µg/dose (2 bouffées par jour en une seule prise) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres traitements bronchodilatateurs de longue durée d'action dans le traitement symptomatique continu des patients atteints de BPCO.	Oui
<b>Bronchodilatateurs anticholinergiques de longue durée d'action sous forme inhalée</b>					
Tiotropium	<b>SPIRIVA 18 µg,</b> poudre pour inhalation en gélule <i>Boehringer Ingelheim France</i>	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).	Important (25/05/2011)	SPIRIVA partage l'amélioration du service médical rendu de <u>niveau IV</u> des bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de longue durée d'action dans la prise en charge habituelle des patients atteints de BPCO. (02/11/2005)	Oui
	<b>SPIRIVA RESPIMAT 2,5 µg/dose,</b> solution pour inhalation <i>Boehringer Ingelheim France</i>		Important (25/05/2011)	SPIRIVA RESPIMAT 2,5 microgrammes/dose, solution pour inhalation, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ( <u>ASMR V</u> ) par rapport à SPIRIVA 18 µg, poudre pour inhalation en gélule. (07/10/2009)	Oui
Glycopyrronium	<b>SEEBRI BREEZHALER 44 µg,</b> poudre pour inhalation en gélules <i>Novartis Pharma</i>		Important (24/07/2013)	SEEBRI BREEZHALER 44 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en gélule, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à SPIRIVA 18 µg, poudre pour inhalation en gélule.	Oui
Aclidinium	<b>BRETARIS GENUAIR 322 µg, EKLIRA GENUAIR 322 µg,</b> poudre pour inhalation <i>Menarini France</i>		Insuffisant (03/04/2013)	Sans objet	Non

Bronchodilatateurs anticholinergiques de courte durée d'action seul ou en association sous forme inhalée					
Ipratropium	<b>ATROVENT 20 µg par dose</b> , solution pour inhalation en flacon pressurisé <i>Boehringer Ingelheim France</i>	Traitement symptomatique continu du bronchospasme réversible de la bronchopneumopathie chronique obstructive.	Important (21/01/2007)	ATROVENT 20 µg/dose solution pour inhalation en flacon pressurisé avec HFa n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la formulation actuellement commercialisée d'ATROVENT 20 µg/dose solution pour inhalation en flacon pressurisé avec CFC. (formulation actuellement radiée) (31/01/2007)	Oui
Ipratropium + salbutamol	<b>COMBIVENT 100/20 µg par dose</b> , solution pour inhalation en flacon pressurisé <i>Boehringer Ingelheim France</i>	Traitement symptomatique continu du bronchospasme réversible de la broncho-pneumopathie obstructive, lorsqu'un seul bronchodilatateur n'est pas suffisant.	Important (25/04/2007)	La Commission ne retient pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la co-prescription des deux principes actifs seuls. (14/06/1995)	Oui
Ipratropium + fénotérol	<b>BRONCHODUAL 50/20 µg par dose</b> , solution pour inhalation en flacon pressurisé <i>Boehringer Ingelheim France</i>	Traitement symptomatique continu du bronchospasme réversible de la broncho-pneumopathie chronique obstructive, lorsqu'un seul bronchodilatateur n'est pas suffisant.	Important (10/12/2008)	Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V). (10/12/2008)	Oui

## 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

### ► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

FORMOTEROL MYLAN n'est actuellement commercialisé dans aucun des Etats dans lequel il a obtenu l'AMM (Suède, Estonie et Pologne).

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de FORMOTEROL MYLAN repose sur le dossier d'AMM de FORADIL et de la littérature publiée entre 1998 et 2008.

### 08.1 Efficacité

L'équivalence thérapeutique de FORMOTEROL MYLAN par rapport à la spécialité de référence, FORADIL, n'a pas été démontrée par des études de biodisponibilité mais par une étude comparative *in vitro* conformément aux recommandations de la ligne directrice européenne « Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease ».

Les caractéristiques du dispositif d'inhalation CYCLOHALER de la spécialité FORMOTEROL MYLAN sont identiques à celles du dispositif « AEROLIZER » du médicament de référence. Les deux dispositifs sont produits par le même fabricant.

Les critères de comparaison avec la spécialité de référence énoncés dans la ligne directrice européenne ont été vérifiés :

- la substance active est identique : fumarate de formotérol dihydraté ;
- la forme pharmaceutique est identique : poudre sèche pour inhalation ;
- la substance active est à l'état solide, sans différence de structure cristalline ou de forme polymorphe risquant d'influencer les caractéristiques de dissolution, la performance du produit, ou le comportement des particules d'aérosol ;
- la composition en excipients est identique, la qualité et la quantité des excipients est identique : lactose monohydraté (jusqu'à 25 mg par gélule) ;
- les inhalateurs sont identiques, le volume requis inhalé au travers de ce dispositif permet le passage d'une quantité identique de substance active dans les poumons Les deux inhalateurs présentent la même résistance au flux d'air ;
- l'uniformité de la dose délivrée est similaire ;
- la manipulation des deux inhalateurs est similaire, permettant de délivrer une quantité similaire de substance active et ne bouleverse aucunement les habitudes du patient.

### 08.2 Tolérance

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le formotérol ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ) sont des palpitations, des céphalées et des tremblements.

Les tremblements et les palpitations fréquemment observés lors de traitements par bêta-2 agonistes sont le plus souvent modérés et tendent à disparaître lors de la poursuite du traitement. Comme pour tout traitement par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut survenir. Dans ce cas, le traitement doit être interrompu et si besoin une alternative thérapeutique sera envisagée.

Voir les mises en garde spéciales et précautions d'emploi dans le RCP concernant notamment :

- le respect des doses maximales ;
- les patients ayant des pathologies cardio-vasculaires ;

- le risque d'allongement de l'intervalle Qtc ;
- les effets hyperglycémiant des bêta-2 agonistes ;
- le risque d'hypokaliémie potentiellement grave

Un signal de sécurité a été identifié dans des études cliniques montrant qu'un traitement continu avec un bêta-2 agoniste à longue durée d'action peut entraîner une diminution de la réponse au bronchodilatateur lors de la bronchoconstriction aiguë. Des investigateurs ont montré que la réponse au salbutamol diminue au cours du traitement par formotérol par rapport au placebo, pouvant être démontré même 36 h après l'arrêt de l'administration régulière de formotérol et que cela n'a été que partiellement compensé par l'administration d'hydrocortisone systémique. Un plan de gestion des risques a été soumis dans le cadre du dossier d'AMM, afin de suivre ce signal ainsi que les risques importants identifiés suivants :

- effets cardiaques liés aux bronchodilatateurs à longue durée d'action ;
- évènements respiratoires graves et décès ;
- réactions d'hypersensibilité incluant des bronchospasmes.

## 08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de FORMOTEROL MYLAN sont similaires à celles du produit de référence FORADIL.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

### 09.1 Asthme

Le suivi du patient étant centré sur le contrôle de l'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 d'action brève 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-AFSSAPS<sup>3</sup> (2004)

---

<sup>3</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)

prévoient la possibilité de recourir d'emblée à l'association d'une corticothérapie inhalée et d'un bêta-2 agoniste inhalé d'action prolongée en cas de symptômes sévères ou de fonction respiratoire altérée.

Les anti-leucotriènes peuvent être utilisés comme traitement additionnel à la corticothérapie inhalée en tant qu'alternative aux bêta-2 agonistes d'action prolongée.

La théophylline à libération prolongée est une alternative aux bêta-2 agonistes d'action prolongée (qui sont utilisés préférentiellement), surtout lorsqu'il existe des symptômes nocturnes, mais présente de nombreux inconvénients parmi lesquels la nécessité d'un suivi thérapeutique du fait de sa marge thérapeutique étroite, de ses nombreux effets indésirables et de ses nombreuses interactions médicamenteuses.

- **asthme sévère** : il nécessite le plus souvent l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée, de bronchodilatateurs d'action prolongée (bêta-2 agoniste inhalés d'action prolongée, théophyllines à libération prolongée ou bêta-2 agoniste oral à libération prolongée, voire d'un anticholinergique), et d'une corticothérapie orale. Le but de l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée et de bronchodilatateurs d'action prolongée est de retarder ou réduire le recours à une corticothérapie orale continue minimale.

Chez les patients atteints d'asthme persistant sévère allergique (confirmé par dosage d'IgE), mal contrôlé par les traitements habituels, corticoïde inhalé à forte dose et bêta-2 agoniste de longue durée d'action, le traitement additionnel par omalizumab (anti IgE) peut être une alternative à la corticothérapie orale.

#### **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

FORMOTEROL MYLAN est un traitement de seconde intention dans le traitement de l'asthme persistant modéré à sévère en association au traitement fond par corticoïde inhalé.

Le formotérol n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 6 ans.

## **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 rétablir un rythme de décroissance normal 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 palier 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)<sup>4</sup>, 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.

---

<sup>4</sup> 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

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 LA ou anticholinergiques LA, doit être proposée. Trois bêta-2 agonistes LA (formotérol, salmétérol, indacatérol) et deux anticholinergiques LA (tiotropium et glycopyrronium) ont une AMM dans le traitement symptomatique continu de la BPCO. Leur efficacité n'est pas différente. La Commission de la transparence a estimé que la place dans la stratégie thérapeutique de l'aclidinium (anticholinergique LA) 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.

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 GOLD (2015<sup>3</sup>), l'association d'un agoniste  $\beta_2$  adrénergique 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<sup>5</sup>) que conjointement à un bronchodilatateur LA chez des patients avec un VEMS < 50 %<sup>6</sup> 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 agoniste  $\beta_2$  adrénergique 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**

FORMOTEROL MYLAN est un traitement symptomatique de première intention dans la BPCO chez les patients dont la gêne respiratoire est devenue permanente.

---

<sup>5</sup> From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.

<sup>6</sup> 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

### Asthme :

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

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

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

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

Le formotérol n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 6 ans.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

#### ▮ Intérêt de santé publique :

La spécialité FORMOTEROL MYLAN 12 µg n'est pas susceptible de présenter un intérêt de 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.

### BPCO :

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

▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO. Elle n'a pas d'impact sur le déclin à long terme de la fonction pulmonaire.

▮ Le rapport efficacité/effet indésirables est modéré.

▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

▮ Cette spécialité est un traitement de première intention chez les patients dont la gêne respiratoire est devenue permanente.

#### ▮ Intérêt de santé publique :

La spécialité FORMOTEROL MYLAN 12 µg n'est pas susceptible de présenter un intérêt de 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 la BPCO.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FORMOTEROL MYLAN 12 µg, poudre pour inhalation en gélule est important :

- dans l'asthme, en association à la corticothérapie inhalée continue de fond, en traitement symptomatique de l'obstruction bronchique et en traitement préventif de l'asthme induit par l'effort, lorsqu'un traitement adapté par corticoïdes s'avère insuffisant ;
- dans la BPCO en traitement symptomatique de l'obstruction bronchique.

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

FORMOTEROL MYLAN 12 µg, poudre pour inhalation en gélule n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à FORADIL 12 µg, poudre pour inhalation en gélule.

## 010.3 Population cible

### Asthme :

Dans l'enquête décennale santé 2003 de l'INVS<sup>7</sup>, 4,4 % des personnes âgées d'au moins 15 ans ont déclaré avoir eu une crise d'asthme au cours des 12 derniers mois et 4,6 % ont déclaré prendre actuellement un traitement pour l'asthme, soit une prévalence de l'asthme actuel de 6,0 % (crise d'asthme dans les douze derniers mois ou traitement actuel pour asthme). La prévalence des sifflements au cours des douze derniers mois était de 12,0 %.

En rapportant cette prévalence à la population française (données INED 2015), la population des asthmatiques (traités ou non) d'au moins 15 ans peut être estimée à 2,9 millions de patients.

Chez l'enfant, l'enquête décennale santé 2003 montre, chez les enfants âgés de 11-14 ans, une prévalence des sifflements dans les 12 derniers mois de 8,3 % et une prévalence de l'asthme vie entière de 12,7 %. L'INED ne donne pas de chiffres permettant de différencier les tranches d'âge chez l'enfant. En rapportant cette prévalence à la population française (données INED 2015), il peut être estimé que 0,9 million de patients de 6 à 14 ans ont un asthme traité.

Au total, la population cible de FORMOTEROL MYLAN dans l'asthme peut être estimée à 3,8 millions de patients.

### BPCO :

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 préventif<sup>8</sup>, ce qui, rapporté à la population française âgée de plus de 40 ans (données INED 2015) représente 2,47 millions de patients atteints de BPCO.

---

<sup>7</sup> INVS – Surveillance épidémiologique de l'asthme en France - <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Asthme/Surveillance-epidemiologique-de-l-asthme-en-France>

<sup>8</sup> 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.

# 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

## ► Conditionnement

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