

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
26 juin 2013****FLUTIFORM 50/5 µg/dose, suspension pour inhalation en flacon
pressurisé**

Flacon de 120 doses (CIP : 34009 266 487 9 4)

**FLUTIFORM 125/5 µg/dose, suspension pour inhalation en flacon
pressurisé**

Flacon de 120 doses (CIP : 34009 266 488 5 5)

**FLUTIFORM 250/10 µg/dose, suspension pour inhalation en flacon
pressurisé**

Flacon de 120 doses (CIP : 34009 266 489 1 6)

**IFFEZA 50/5 µg/dose, suspension pour inhalation en flacon
pressurisé**

Flacon de 120 doses (CIP : 34009 266 491 6 6)

**IFFEZA 125/5 µg/dose, suspension pour inhalation en flacon
pressurisé**

Flacon de 120 doses (CIP : 34009 266 494 5 6)

**IFFEZA 250/10 µg/dose, suspension pour inhalation en flacon
pressurisé**

Flacon de 120 doses (CIP : 34009 266 500 5 6)

**AFFERA 50/5 µg/dose, suspension pour inhalation en flacon
pressurisé**

Flacon de 120 doses (CIP : 34009 266 483 3 6)

**AFFERA 125/5 µg/dose, suspension pour inhalation en flacon
pressurisé**

Flacon de 120 doses (CIP : 34009 266 485 6 5)

**AFFERA 250/10 µg/dose, suspension pour inhalation en flacon
pressurisé**

Flacon de 120 doses (CIP : 34009 266 486 2 6)

Laboratoire MUNDI PHARMA

DCI	Propionate de fluticasone / fumarate de formotérol
-----	--

Code ATC (année)	R03AK07 (Adrénérgiques pour inhalation)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	<p>« Flutiform/lffeza/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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 » <p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p>Flutiform/lffeza/Affera 50 microgrammes/5 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé est indiqué chez l'adulte et les adolescents âgés de 12 ans et plus. Flutiform/lffeza/Affera 125 microgrammes/5 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé est indiqué chez l'adulte et les adolescents âgés de 12 ans et plus. Flutiform/lffeza/Affera 250 microgrammes/10 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé est indiqué uniquement chez l'adulte. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	16/04/2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2012	
	R	Système respiratoire
	R03	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
	R03A	Adrénérgiques pour inhalation
	R03AK	Adrénérgiques et autres médicaments destinés au traitement des maladies respiratoires obstructives
	R03AK 07	Formotérol et autres médicaments destinés au traitement des maladies respiratoires obstructives

02 CONTEXTE

FLUTIFORM/IFFEZA/AFFERA est une nouvelle association fixe inhalée d'un corticoïde et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action, associant le propionate de fluticasone et de fumarate de formotérol. Ses indications sont limitées au traitement de l'asthme (pas d'indication dans la BPCO).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Flutiform/lffeza/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/lffeza/Affera 50 microgrammes/5 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé est indiqué chez l'adulte et les adolescents âgés de 12 ans et plus.

Flutiform/lffeza/Affera 125 microgrammes/5 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé est indiqué chez l'adulte et les adolescents âgés de 12 ans et plus.

Flutiform/lffeza/Affera 250 microgrammes/10 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé est indiqué uniquement chez l'adulte. »

04 POSOLOGIE

« Posologie

Voie inhalée.

[...] La posologie doit être ajustée à la dose minimale efficace permettant d'obtenir le contrôle des symptômes.

Lorsque le contrôle de l'asthme est maintenu avec la plus faible posologie recommandée en deux prises par jour, l'administration d'un corticoïde inhalé seul devra alors être envisagée. D'une façon générale, il convient de rechercher la posologie minimale efficace permettant d'obtenir le contrôle des symptômes. Lors de la diminution de la posologie, les patients devront être régulièrement suivis.

[...]

Le dosage de Futiform qui sera prescrit au patient doit correspondre à la dose de propionate de fluticasone adaptée à la sévérité de son asthme. Il convient de souligner que le dosage Flutiform 50 microgrammes/5 microgrammes par dose n'est pas adapté au traitement de l'asthme sévère de l'adulte et de l'enfant. Chez les sujets asthmatiques, le propionate de fluticasone (FP) est aussi efficace que les autres corticoïdes administrés par voie inhalée à environ la moitié de la dose quotidienne. Si les dosages disponibles de cette association fixe ne répondent pas aux nécessités pour ajuster les posologies en fonction de l'état du patient, beta-2 agonistes et corticoïdes ou corticoïdes seuls devront être prescrits individuellement.

[...]

Flutiform 50 microgrammes/5 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - seulement

Posologie recommandée chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus :

Flutiform 50 microgrammes/5 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - deux inhalations (bouffées) deux fois par jour, normalement, prises matin et soir.

Si l'asthme du patient reste insuffisamment contrôlé, la dose quotidienne totale du corticoïde inhalé peut être augmentée en administrant le dosage supérieur de cette association – c'est-à-dire Flutiform 125 microgrammes/5 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - deux inhalations (bouffées) deux fois par jour.

Chez les adultes uniquement :

La dose quotidienne totale peut être encore augmentée si l'asthme reste mal contrôlé par l'administration du dosage supérieur de cette association - c'est-à-dire Flutiform 250 microgrammes/10 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - deux inhalations (bouffées) deux fois par jour. Ce dosage le plus fort est réservé à l'utilisation chez les adultes seulement, il ne doit pas être utilisé chez les adolescents âgés de 12 ans et plus.

Enfants âgés de moins de 12 ans :

[...] Flutiform suspension pour inhalation en flacon pressurisé, quelque soit le dosage, n'est pas recommandé pour l'utilisation chez l'enfant de moins de 12 ans. **Flutiform ne doit pas être utilisé chez les jeunes les jeunes enfants.**

Flutiform 125 microgrammes/5 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - seulement

Posologie recommandée chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus :

Flutiform 125 microgrammes/5 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - deux inhalations (bouffées) deux fois par jour, normalement, prises matin et soir.

Si les patients ont un asthme bien contrôlé, il peut alors leur être administré le plus faible dosage de cette association à savoir Flutiform 50 microgrammes/5 microgrammes par dose. La posologie doit être ajustée à la dose minimale efficace à laquelle un contrôle des symptômes est maintenu.

Chez les adultes uniquement :

La dose quotidienne totale peut être encore augmentée si l'asthme reste mal contrôlé par l'administration du dosage supérieur de cette association - c'est-à-dire Flutiform 250 microgrammes/10 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - deux inhalations (bouffées) deux fois par jour. Ce dosage le plus fort est réservé à l'utilisation chez les adultes seulement, il ne doit pas être utilisé chez les adolescents âgés de 12 ans et plus.

Enfants âgés de moins de 12 ans :

[...] Flutiform suspension pour inhalation en flacon pressurisé, quelque soit le dosage, n'est pas recommandé pour l'utilisation chez l'enfant de moins de 12 ans. **Flutiform ne doit pas être utilisé chez les jeunes les jeunes enfants.**

Flutiform 250 microgrammes/10 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - seulement

Posologie recommandée chez l'adulte :

Flutiform 250 microgrammes/10 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - deux inhalations (bouffées) deux fois par jour, normalement, prises matin et soir.

Si les patients ont un asthme bien contrôlé, il peut alors leur être administré un dosage plus faible de cette association à savoir Flutiform 125 microgrammes/5 microgrammes par dose ou même Flutiform 50 microgrammes/5 microgrammes par dose. La posologie du patient doit être adaptée à la dose minimale efficace à laquelle un contrôle des symptômes est maintenu.

Adolescents âgés de moins de 18 ans et enfants :

[...] **Flutiform suspension pour inhalation en flacon pressurisé, quelque soit le dosage, n'est pas recommandé pour l'utilisation chez l'enfant âgé de moins de 12 ans. Flutiform ne doit pas être utilisé chez les jeunes enfants.**

Flutiform 250 microgrammes/10 microgrammes par dose n'est pas adapté aux adolescents.

Toutefois, d'autres dosages plus faibles sont disponibles : 50 microgrammes/5 microgrammes par dose ou 125 microgrammes/5 microgrammes par dose qui peuvent être utilisés chez les adolescents.

Populations particulières :

Sujets âgés il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les sujets âgés

Insuffisants hépatiques ou rénaux : aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Flutiform chez des patients insuffisants hépatiques ou rénaux (voir rubrique 5.2). Les patients insuffisants hépatiques ou rénaux doivent être régulièrement suivis afin de rechercher la dose minimale efficace. Compte tenu de la voie de métabolisation essentiellement hépatique de la fluticasone et du formotérol, un risque d'augmentation de l'exposition systémique ne peut être exclu en cas d'insuffisance hépatique sévère.»

Le paragraphe « Posologie et mode d'administration » des spécialités IIFFEZA et AFFERA est identique à celui de Flutiform.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

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

Le traitement de l'**asthme persistant** est fonction du stade :

Un traitement de fond est associé au traitement des symptômes (bêta-2 agonistes de courte durée d'action inhalés à la demande) :

Asthme léger :

Traitement anti-inflammatoire quotidien par corticothérapie inhalée à faible dose. Le montélukast peut être utilisé en traitement additif à la corticothérapie inhalée lorsque les bêta-2 mimétiques à action immédiate et de courte durée administrés « à la demande » n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme ou en monothérapie comme alternative aux corticoïdes inhalés à faibles doses chez les patients sans antécédent récent de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale, et dont l'incapacité à adhérer à un traitement par corticoïde inhalé est démontrée.

Asthme modéré :

- Augmentation de la dose de corticoïde inhalé afin de contrôler au mieux la composante inflammatoire
- Ou association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action, au montélukast ou à la théophylline à libération prolongée. Les bêta-2 agonistes de longue durée d'action ne doivent être prescrits que conjointement à la corticothérapie inhalée.

Asthme sévère :

Le traitement de fond nécessite le plus souvent l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée, de bronchodilatateurs d'action prolongée (bêta-2 agoniste de longue durée d'action, théophylline à libération prolongée, voir un anticholinergique), et d'une corticothérapie orale. Il faut à ce stade différencier les cures courtes de corticoïdes oraux (6 à 8 jours) et la corticothérapie orale continue qui ne doit jamais être poursuivie sans que le médecin ne procède à des tentatives régulières visant à en réduire le niveau ou à la supprimer. Le but de l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée et de bronchodilatateurs d'action prolongée est de retarder ou réduire au minimum le recours à une corticothérapie orale continue.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	SMR Date de l'avis	ASMR Date de l'avis	Prise en charge Oui/non
INNOVAIR et FORMODUAL 100/6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé (béclométasone / formotérol) Laboratoire CHIESI	oui	traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration d'une association de médicaments (par voie inhalée associant un corticoïde et un bronchodilatateur β_2 -agoniste de longue durée d'action) est justifiée :	Important 07/11/2007	ASMR V versus les autres associations fixes	oui
INNOVAIR NEXTHALER et FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose, poudre pour inhalation (béclométasone / formotérol) Laboratoire CHIESI	oui	<ul style="list-style-type: none"> Chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur β_2-agoniste de courte durée d'action par voie inhalée «à la demande». 		Evaluation en cours	
SERETIDE 50/25 µg, 125/25 µg et 250/25 µg par dose, suspension pour inhalation (fluticasone / salmétérol) Laboratoire GLAXO SMITH KLINE	oui		Important 18/07/2012	SERETIDE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à SERETIDE DISKUS (complément de gamme). (27/062001	oui
SERETIDE DISKUS 100/50 µg, 250/50 µg et 500/50 µg par dose, poudre pour inhalation (fluticasone / salmétérol) Laboratoire GLAXO SMITH KLINE	oui	<p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> Chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par β_2-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. 	Important 18/07/212	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. (27/09/2000)	oui
SYMBICORTTURBUHALER 100/6 µg, 200/6 µg et 400/12 µg par dose, poudre pour inhalation (budésonide / formotérol) Laboratoire ASTRA ZENECA	oui		Important 18/07/2012	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 par voie inhalée. (9 mai 2001)	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Dans les mêmes indications, les spécialités inhalées à base de corticoïde ou de bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action administrées de façon concomitante peuvent être utilisées.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Commercialisé (oui/non) FLUTIFORM	Remboursement
Allemagne	OUI	OUI
Autriche	NON	Evaluation en cours
Belgique	NON	Evaluation en cours
Bulgarie	NON	OUI
Chypre	OUI	OUI
Danemark	OUI	OUI
Finlande	OUI	OUI
Irlande	OUI	OUI
Islande	NON	En préparation
Italie	NON	OUI
Luxembourg	NON	En préparation
Norvège	OUI	OUI
Pays-Bas	OUI	OUI
Pologne	NON	En préparation
Portugal	NON	En préparation
République Tchèque	NON	Evaluation en cours
Roumanie	NON	En préparation

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni 8 études d'efficacité à l'appui de sa demande :

- 4 études randomisées en double aveugle, d'une durée de 3 moi, ayant montré la supériorité de l'association fluticasone/formotérol par rapport à chacun des principes actifs chez des adultes et adolescents (≥ 12 ans) atteints d'asthme persistant léger à modéré (études SKY2028-3-001 et SKY2028-3-002) ou d'asthme persistant modéré à sévère (étude SKY2028-3-004 et SKY2028-3-005),
- 2 études de non-infériorité randomisées versus l'association libre des deux principes actifs :
 - 1 étude en double aveugle, d'une durée de 2 mois, chez l'adulte ayant un asthme persistant sévère (étude FLT3503)
 - 1 étude ouverte, d'une durée de 3 mois, chez l'adulte et l'adolescent (≥ 12 mois) ayant un asthme modéré à sévère (étude FLT3505),
- 2 études de non-infériorité, randomisées versus médicaments comparables, d'une durée de 3 mois :
 - 1 étude ouverte versus SERETIDE (étude FLT3501)
 - 1 étude en double aveugle versus SYMBICORT (étude FLT3507).

Seules les études de non-infériorité seront présentées ci-après, excepté l'étude FLT3505 considérée comme une étude supportive.

8.1.1 Etude versus l'association libre des principes actifs

	FLT3503
Objectif principal de l'étude	Montrer la non-infériorité de l'association fixe fluticasone/formotérol à l'association libre des deux principes actifs.
Méthode	Etude randomisée en double aveugle, avec double placebo, d'une durée de 12 semaines.
Population étudiée	<ul style="list-style-type: none">▪ Age ≥ 18 ans▪ Antécédent d'asthme ≥ 6 mois▪ Non fumeur▪ Asthme persistant sévère (≥ 500 μg de fluticasone ou équivalent)▪ Réversibilité $\geq 14,95$ %▪ VEMS entre 40 % et 80 % de la valeur théorique
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none">▪ Fluticasone/formotérol 250/10 μg 2 inhalations 2 fois/jour▪ Fluticasone/formotérol 50/50 μg 2 inhalations 2 fois/jour▪ Fluticasone 250 μg (FLIXOTIDE) + formotérol 12 μg (FORADIL), 2 inhalations 2 fois/jour▪ Fluticasone 250 μg (FLIXOTIDE), 2 inhalations 2 fois/jour
Critère de jugement principal	Variation du VEMS pré-dose entre la semaine 8 à l'état initial. Variation du VEMS post-dose 2 h après la prise à la semaine 8 par rapport au VEMS pré-dose à l'état initial.
Analyse statistique	Les critères de jugement principaux ont été analysés selon une hypothèse de non-infériorité dans la population Per Protocole (PP) définie par tous les patients de la population en intention de traiter (ITT) qui ont terminé l'étude sans violation majeure du protocole pouvant

affecter les critères de jugement principaux.

La non-infériorité de l'association fluticasone/formotérol 250 /10 µg vis-à-vis de l'association libre fluticasone 250 µg + formotérol 12 µg était admise si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements était supérieure ou égale à -0,2 L.

Résultats :

Un total de 1 077 patients a été randomisé dont :

- 236 patients dans le groupe fluticasone/formotérol 250/10 µg, 2 inhalations 2 fois/jour
- 239 patients dans le groupe fluticasone/formotérol 50/5 µg, 2 inhalations 2 fois/jour
- 241 patients dans le groupe fluticasone + formotérol 12 µg, 2 inhalations 2 fois/jour
- 361 patients dans le groupe fluticasone 250 µg, 2 inhalations 2 fois/jour.

Les arrêts prématurés d'étude ont concerné 12,9 % de l'effectif total, dans les quatre groupes, principalement pour manque d'efficacité, avec un pourcentage toutefois plus faible dans le groupe fluticasone en monothérapie.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes.

Les patients avaient 49 ans en moyenne, étaient principalement des femmes (61 %).

L'ancienneté de leur asthme était de 12 ans en moyenne. Le VEMS moyen à l'inclusion était de 58,4 % de la valeur théorique avec une réversibilité moyenne de 30 %.

▪ **Variation du VEMS matinal pré-dose**

Après 8 semaines, la variation moyenne du VEMS pré-dose par rapport à l'inclusion a été de :

- 0,345 L dans le groupe fluticasone/formotérol 250/10 µg et de
- 0,284 L dans le groupe fluticasone 250 µg + formotérol 12 µg,

soit une différence de 0,060 L avec un $IC_{95\%} = [-0,059 ; 0,180]$. La borne inférieure de l' $IC_{95\%}$ de la différence entre les traitements étant supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini (-0,2 L), l'association fluticasone/formotérol 250 /10 µg peut être considérée comme non-inférieure à l'association libre fluticasone + formotérol 12 µg.

▪ **Variation du VEMS matinal 2 h post-dose**

Après 8 semaines, la variation moyenne (moyenne des moindres carrés) du VEMS matinal post-dose par rapport au VEMS matinal pré-dose à l'inclusion a été de 0,518 L dans le groupe fluticasone/formotérol 250/10 µg et de 500 L dans le groupe fluticasone 250 µg + formotérol 12 µg soit une différence de 0,018 L avec un $IC_{95\%} = [-0,098 ; 0,135]$. La borne inférieure de l' $IC_{95\%}$ de la différence entre les traitements étant supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini (-0,2 L), l'association fluticasone/formotérol 250/10 µg peut être considérée comme non-inférieure à l'association libre fluticasone 250 µg + formotérol 12 µg.

8.1.2 Etudes versus autres associations fixes

Etude FLT3501	
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité de l'association fluticasone/formotérol à l'association fluticasone/salmétérol (SERETIDE).
Méthode	Etude randomisée ouverte, d'une durée de 12 semaines.
Population étudiée	Age \geq 18 ans Asthme persistant léger à modéré-sévère d'au moins 6 mois 40 % \leq VEMS \leq 85 % de la valeur théorique Réversibilité du VEMS \geq 15 %
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fluticasone/formotérol 50/5 μg (posologie faible) ou 125/5 μg (posologie forte), 2 inhalations 2 fois/jour ▪ Fluticasone/salmétérol 50/25 μg (posologie faible) ou 125/25 μg (posologie forte), 2 inhalations 2 fois/jour <p>La posologie faible ou forte a été déterminée à l'inclusion par la dose de corticoïde inhalé administrée avant l'inclusion.</p>
Traitements associés	Médicament de secours : salbutamol (2 inhalations de 100 μ g, jusqu'à 4 fois par jour).
Critère de jugement principal	VEMS pré-dose à 12 semaines
Analyse statistique	<p>Les critères de jugement principaux ont été analysés selon une hypothèse de non-infériorité dans la population Per Protocole (PP) définie par tous les patients de la population en intention de traiter (ITT) qui ont terminé l'étude sans violation majeure du protocole pouvant affecter le critère principal de jugement.</p> <p>La non-infériorité de l'association fluticasone/formotérol vis-à-vis de l'association fluticasone/salmétérol était admise si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements était supérieure égale à -0,2 L.</p>

Résultats :

Un total de 202 patients a été randomisé, dont 101 dans le groupe fluticasone/formotérol et 101 dans le groupe fluticasone/salmétérol.

Les arrêts d'étude ont concerné 6,4 % des patients (soit 13 patients : 5 pour retrait de consentement, 4 pour manque d'efficacité, 3 pour raison administrative et 1 pour événement indésirable).

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes (voir tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques de patients à l'inclusion (population PP)

	Fluticasone/formotérol N = 96	Fluticasone/salmétérol N = 65
Age (années)	47,8 \pm 12,6	45,6 \pm 12,8
Ancienneté de l'asthme (années)	12,1 \pm 11,2	10,5 \pm 9,9
VEMS pré-salbutamol (L)	2,11 \pm 0,56	2,11 \pm 0,52
VEMS post-salbutamol (L)	2,70 \pm 0,79	2,63 \pm 0,66
VEMS en % de la valeur théorique	66,1 \pm 10,1	68,6 \pm 9,2
Réversibilité du VEMS (%)	27,6 \pm 12,8	24,9 \pm 9,9
Corticoïdes inhalés :		
- % de patients	92,1	93,1
- Dose journalière moyenne (μ g)	445,2 \pm 233,9	391,4 \pm 196,4
Bêta-2 agoniste de longue durée d'action (% de patients)	77,2	77,2

Environ 75 % des patients ont débuté l'étude avec une posologie forte. Huit patients ont nécessité une augmentation de la posologie pendant l'étude (5 dans le groupe fluticasone/formotérol et 3 dans le groupe fluticasone/salmétérol.

VEMS pré-dose à 12 semaines :

Le VEMS pré-dose à 12 semaines a été de 2,402 L dans le groupe fluticasone/formotérol et de 2,463 L dans le groupe fluticasone/salmétérol soit une différence de -0,061 L, avec un $IC_{95\%} = [-0,161 ; 0,040]$. La non-infériorité de l'association fluticasone/formotérol à l'association fluticasone/salmétérol est démontrée dans la mesure où la borne inférieure de l' $IC_{95\%}$ de la différence entre les traitements est supérieure au seuil de non-infériorité pré-défini (-0,2 L).

Etude FLT3507	
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité de l'association fluticasone/formotérol à l'association budésonide/formotérol (SYMBICORT TURBUHALER)
Méthode	Etude randomisée en double aveugle, double placebo (pour chaque type d'inhalateur), d'une durée de 12 semaines
Population étudiée	Adultes et adolescents ≥ 12 ans Asthme persistant léger à modéré-sévère d'au moins 6 mois $50\% \leq VEMS \leq 85\%$ de la valeur théorique Réversibilité du VEMS $\geq 15\%$
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fluticasone/formotérol 125/5 μg, 2 inhalations 2 fois/jour ▪ Budésonide/formotérol 200/6μg, 2 inhalations 2 fois/jour <p>La posologie faible ou forte a été déterminée à l'inclusion par la dose de corticoïde inhalé administrée avant l'inclusion.</p>
Traitements associés	Médicament de secours : salbutamol (2 inhalations de 100 μ g, jusqu'à 4 fois par jour.
Critère de jugement principal	Variation moyenne du VEMS matinal pré-dose à 12 semaines par rapport à la valeur initiale.
Analyse statistique	<p>Les critères de jugement principaux ont été analysés selon une hypothèse de non-infériorité dans la population Per Protocole (PP) définie par tous les patients de la population en intention de traiter (ITT) qui ont terminé l'étude sans violation majeure du protocole pouvant affecter le critère principal de jugement.</p> <p>La non-infériorité de l'association fluticasone/formotérol vis-à-vis de l'association budésonide/formotérol était admise si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements était supérieure égale à -0,2 L.</p>

Résultats :

Un total de 279 patients a été randomisé, dont 140 dans le groupe fluticasone/formotérol et 139 dans le groupe budésonide/formotérol.

Les arrêts d'étude ont concerné 5,0 % des patients dans le groupe fluticasone/formotérol et 7,9 % des patients dans le groupe budésonide/formotérol.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes (voir tableau 2).

Variation moyenne du VEMS matinal pré-dose à 12 semaines par rapport à la valeur initiale :

La variation moyenne du VEMS matinal pré-dose à 12 semaines par rapport à la valeur initiale a été de 0,164 L dans le groupe fluticasone/formotérol et de 0,207 L dans le groupe budésonide/formotérol soit une différence de -0,044 L avec un $IC_{95\%} = [-0,130 ; 0,043]$. La non-infériorité de l'association fluticasone/formotérol par rapport à l'association budésonide/formotérol

est démontrée dans la mesure où la borne inférieure de l'IC_{95%} de la différence entre les traitements a été supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini (-0,2 L).

	Fluticasone/formotérol N = 140	Budésonide/formotérol N = 139
Age (années)	49,8 ± 14,77	48,1 ± 13,94
Ancienneté de l'asthme (années)	11,1 ± 9,51	10,2 ± 9,16
VEMS pré-salbutamol (L)	1,90 ± 0,54	1,83 ± 0,45
VEMS post-salbutamol (L)	2,42 ± 0,70	2,33 ± 0,59
VEMS en % de la valeur théorique	64,8 ± 8,1	64,0 ± 7,8
Réversibilité du VEMS (%)	27,9 ± 15,0	28,0 ± 14,2
Corticoïdes inhalés :		
- % de patients	98,6	97,1
- Dose journalière moyenne (µg)	495,8 ± 173,6	523,1 ± 172,8
Bêta-2 agoniste de longue durée d'action (% de patients)	89,3	90,6

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Etude versus l'association fluticasone/salmétérol (étude FLT3501, 3 mois)

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins 1 événement indésirable à été de 23,8 % dans les deux groupes de traitements. Un événement indésirable considéré comme imputable au traitement a été rapporté chez 1 patient dans chacun des groupes : 1 cas de palpitation d'intensité légère avec l'association fluticasone/formotérol et 1 cas de dyspnée légère considéré comme peu probable avec l'association fluticasone/salmétérol.

Un événement indésirable grave a été rapporté pour un patient dans chaque groupe mais ceux-ci n'ont pas été considérés comme imputables au traitement. Il s'agissait d'une pneumonie à pneumocoques dans le groupe fluticasone/salmétérol et d'un accident vasculaire cérébral par rupture d'anévrisme, suivi d'un coma et du décès, dans le groupe fluticasone/formotérol.

Etude versus l'association budésonide/formotérol (étude FLT3507, 3 mois)

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins 1 événement indésirable à été de 20,7 % dans le groupe fluticasone/formotérol et de 18,7 % dans le groupe budésonide/formotérol.

Les événements indésirables ont été considérés comme imputables au traitement chez 6,4 % des patients du groupe fluticasone/formotérol et chez 5,0 % des patients du groupe budésonide/formotérol.

Avec l'association fluticasone/formotérol, 5 cas de dysphonie, 1 cas de rash et 1 cas d'infection fongique considérés comme probablement imputables au traitement ont été rapportés avec l'association fluticasone/formotérol versus aucun cas avec l'association budésonide/formotérol.

Un cas de céphalée a été considéré comme peu probablement imputable au traitement avec l'association fluticasone/formotérol et 2 cas ont été considérés comme possiblement imputables au traitement avec l'association budésonide/formotérol.

Deux augmentations de glycémie ont été considérées comme imputables au traitement avec l'association budésonide/formotérol, l'un de façon probable et l'autre de façon peu probable.

Aucun des trois événements indésirables graves rapportés (1 dans le groupe fluticasone/formotérol et 2 dans le groupe budésonide/formotérol) n'ont été considérés comme imputables au traitement.

Aucun événement indésirable n'a été considéré comme imputable au traitement façon sûre.

Etude de tolérance à long terme (étude SKY2028-3-003)

Cette étude avait pour objectif d'évaluer la tolérance à long terme (6 à 12 mois) de l'association fluticasone/formotérol chez des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'asthme léger, modéré ou sévère.

Il s'agit d'une étude ouverte, non comparative, ayant évalué deux doses de l'association fluticasone/formotérol 100/10 µg et 250/10 µg à raison de 2 inhalations 2 fois par jour pendant 6 ou 12 mois.

Les patients ont reçu :

- durant la phase de pré-inclusion : fluticasone à 50 µg ou 125 µg (FLIXOTIDE), 1 inhalation 2 fois par jour, la posologie reçue dépendant du traitement initial du patient, avant l'inclusion : les patients recevaient le dosage de 50 µg ou 125 µg s'ils étaient à une posologie initiale de respectivement 100 à 249 µg et 250 à 500 µg par jour de fluticasone ou équivalent ;
- durant la phase de traitement : l'association fluticasone/formotérol 100/10 µg ou 250/10 µg 2 inhalations 2 fois par jour ; la posologie reçue dépendant du traitement reçu durant la phase de pré-inclusion : les patients sous la posologie la plus faible de fluticasone durant cette phase recevaient la posologie la plus faible de l'association fluticasone/formotérol et les patients sous la posologie la plus forte de fluticasone recevaient la posologie la plus forte de l'association fluticasone/formotérol.

Au total, 472 patients ont été inclus dans la phase de traitement sous association fluticasone/formotérol dont :

- 224 sous le dosage à 100/10 µg dont 124 traités pendant 6 mois et 100 pendant 12 mois ;
- 248 sous le dosage 250/ 10 µg dont 132 traités pendant 6 mois et 116 pendant 12 mois.

L'exposition moyenne a été de 25,9 semaines (0,1 à 56,0 semaines).

Les événements indésirables les plus fréquents (rapportés chez plus de 2 % des patients) étaient : nasopharyngite (9,5 %), dyspnée (5,1 %), pharyngite (2,8 %), maux de tête (2,8 %), infections de l'appareil respiratoire inférieur (2,5 %) ou supérieur (2,5 %), asthme (2,5 %), et toux (2,1 %).

Les EI les plus fréquemment rapportés dans le sous-groupe forte posologie par rapport au sous-groupe sous faible posologie (avec une fréquence d'au moins 2 % supérieure) ont concerné l'appareil respiratoire : nasopharyngite (respectivement 11,3 % versus 7,6 %), dyspnée (7,7 % versus 2,2 %), asthme (3,6 % versus 1,3 %), toux (3,2 % versus 0,9 %), et dysphonie (2,4 % versus 0,4 %).

Seuls 17 patients (3,6%) ont rapporté des événements indésirables d'intensité sévère, le seul rapporté chez plus d'un patient étant l'asthme, rapporté chez 3 patients du sous-groupe faible posologie et 6 patients du sous-groupe forte posologie.

Les événements indésirables ont été considérés par l'investigateur comme possiblement ou probablement imputables au traitement chez 3,8 % des patients.

Le seul événement imputable au traitement rapporté chez plus d'un patient était l'asthme, (2 patients), et la dysphonie (5 patients traités à la forte posologie).

Les paramètres de laboratoire ainsi que les résultats d'auscultation, les signes vitaux mesurés et les résultats d'encéphalogramme n'ont pas été anormaux et n'ont pas présenté de modifications notables dues au traitement.

Mentions du RCP

Les événements indésirables ont été peu fréquents dans les études cliniques, cependant, il est rappelé les effets indésirables habituellement observés avec chacun des deux principes actifs :

« Propionate de fluticasone : réactions d'hypersensibilité incluant urticaire, prurit, angio-œdème (principalement facial et oropharyngé), réactions anaphylactiques. Les effets systémiques des

corticoïdes en inhalation peuvent se produire, en particulier à des doses élevées prescrites pour des périodes prolongées. Il peut s'agir du syndrome de Cushing, un tableau cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome, troubles du sommeil, contusion, atrophie cutanée et sensibilité aux infections. La capacité d'adaptation au stress peut être diminuée. Les effets systémiques décrits, sont cependant beaucoup moins susceptibles de se produire avec les corticoïdes inhalés qu'avec les corticoïdes oraux. Un traitement prolongé avec des doses élevées de corticoïdes inhalés peut entraîner une inhibition surrénalienne cliniquement significative favorisant la survenue d'une insuffisance surrénalienne aiguë. Une supplémentation par corticoïdes systémiques peut être nécessaire pendant les périodes de stress (traumatisme, intervention chirurgicale, infection).

Fumarate de formotérol : réactions d'hypersensibilité (y compris hypotension, urticaire, œdème de Quincke, prurit, exanthème), allongement de l'intervalle QTc, hypokaliémie, nausée, myalgie, augmentation des taux sanguins de lactate. Le traitement par les bêta-2 agonistes tels que le formotérol peut entraîner une augmentation des taux sanguins d'insuline, d'acides gras libres, de glycérol et de corps cétoniques. »

08.3 Résumé & discussion

Dans une étude randomisée en double aveugle avec double placebo, d'une durée de 3 mois, chez des adultes atteints d'asthme persistant sévère, l'association fluticasone/formotérol 250/10 µg, 2 inhalations 2 fois par jour, a été non inférieure à l'association de chacun des principes actifs fluticasone 250 µg (FLIXOTIDE) + formotérol 12 µg (FORADIL), 2 inhalations 2 fois par jour, en termes de variation de VEMS matinal pré-dose après 3 mois par rapport à la valeur initiale :

- 0,345 L dans le groupe fluticasone/formotérol 250/10 µg
 - 0,284 L dans le groupe fluticasone + formotérol 12 µg,
- soit une différence de 0,060 L, la borne inférieure de l'IC_{95%} = [-0,059 ; 0,180] de la différence entre les traitements étant supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini (-0,2 L).

Par ailleurs, l'association fluticasone/formotérol a été comparée à deux autres associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

Dans une étude randomisée ouverte, d'une durée de 3 mois, chez des adultes atteints d'asthme persistant léger à modéré-sévère, l'association fluticasone/formotérol a été comparée à l'association fluticasone/salmétérol (SERETIDE). Les patients ont reçu une posologie faible ou forte en fonction de la dose de corticoïde administré avant l'inclusion :

- fluticasone/formotérol 50/5 µg (posologie faible) ou 125/5 µg (posologie forte), 2 inhalations 2 fois/jour
- fluticasone/salmétérol 50/25 µg (posologie faible) ou 125/25 µg (posologie forte), 2 inhalations 2 fois/jour

Le VEMS pré-dose à 3 mois a été de 2,402 L dans le groupe fluticasone/formotérol et de 2,463 L dans le groupe fluticasone/salmétérol soit une différence de -0,061 L avec un IC_{95%} = [-0,161 ; 0,040]. L'association fluticasone/formotérol a été non-inférieure à l'association fluticasone/salmétérol, la borne inférieure de l'IC_{95%} de la différence entre les traitements étant supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini (-0,2 L).

Dans une étude randomisée en double avec double placebo, d'une durée de 3 mois, chez des adultes et adolescents (≥ 12 mois) atteints d'asthme persistant modéré à sévère, l'association fluticasone/formotérol 123/5 µg, 2 inhalations 2 fois par jour, a été non inférieure à l'association fixe budésonide/formotérol 200/6 µg (SYMBICORT), 2 inhalations 2 fois par jour, en termes de variation de VEMS matinal pré-dose après 3 mois par rapport à la valeur initiale :

- 0,164 L dans le groupe fluticasone/formotérol
- 0,207 L dans le groupe fluticasone/salmétérol,

soit une différence de -0,044 L, la borne inférieure de l'IC_{95%} = [-0,130 ; 0,043] de la différence entre les traitements étant supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini (-0,2 L).

Les événements indésirables imputables au traitement ont été peu fréquents au cours des études cliniques quels que soient les groupes considérés, toutefois, il est rappelé dans les mentions du RCP, les effets indésirables connus, en particulier systémiques, de la fluticasone et du formotérol.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

FLUTIFORM/IFFEZA/AFFERA est un traitement 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 FLUTIFORM/IFFEZA/AFFERA ne sont pas susceptibles 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 l'asthme persistant.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités FLUTIFORM/IFFEZA/AFFERA dans leurs différents dosages 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

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.

010.3 Population cible

La population cible de FLUTIFORM/IFFEZA/AFFERA 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 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 798.000 patients.

FLUTIFORM étant indiqué chez l'adolescent à partir de 12 ans et chez l'adulte, sa population cible peut être estimée à 615.000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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