

AVIS DE LA COMMISSION

9 mai 2001

**SYMBICORT TURBUHALER 100/6  $\mu$ g/dose, poudre pour inhalation**  
**SYMBICORT TURBUHALER 200/6  $\mu$ g/dose, poudre pour inhalation**  
**(120 doses)**

**Laboratoires AstraZeneca**

Budésonide/ Fumarate de formotérol dihydraté

Liste I

Date de l'AMM : 12 mars 2001

Motif de la demande : Inscription sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités.

## I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

### Principes actifs

Budésonide  
Fumarate de formotérol dihydraté

### Originalité

SYMBICORT TURBUHALER est une association fixe d'un corticoïde et d'un  $\beta$ -2 agoniste de longue durée d'action sous forme inhalée, déjà commercialisés séparément dans le traitement de l'asthme.

### Indications thérapeutiques

SYMBICORT TURBUHALER 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  $\beta$ -2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur  $\beta$ -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  $\beta$ -2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Note : le dosage SYMBICORT TURBUHALER 100/6  $\mu$ g/dose n'est pas adapté au traitement de l'asthme persistant sévère.

### Posologie

Voie inhalée.

SYMBICORT TURBUHALER ne doit pas être utilisé pour l'initiation d'un traitement antiasthmatique.

La posologie est individuelle. Le dosage de SYMBICORT TURBUHALER qui sera prescrit devra correspondre à la dose de principe actif en fonction de la sévérité de la maladie. Si les dosages disponibles de cette association fixe ne répondent pas aux nécessités pour ajuster la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état du patient,  $\beta$ -2 agonistes et corticostéroïdes devront être prescrits individuellement.

Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage prescrit est adapté pour un traitement optimal du patient. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale permettant

d'obtenir le contrôle des symptômes. Lorsque celui-ci est obtenu avec la posologie minimale recommandée de SYMBICORT TURBUHALER, l'administration d'un corticoïde seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace.

Posologie préconisée :

*Adulte et adolescent (12 ans et plus) :* 1-2 inhalations deux fois par jour.

En pratique courante, lorsque les symptômes ont régressé avec deux prises quotidiennes, un rythme d'administration en une prise par jour peut éventuellement être envisagé dans le cadre de la recherche de la dose minimale efficace.

*Enfants de moins de 12 ans :* les données sont insuffisantes pour établir l'efficacité et la sécurité chez l'enfant. Par conséquent, SYMBICORT TURBUHALER n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans.

Sujets à risque :

*Sujets âgés :* il n'y a pas lieu de prévoir un ajustement de la posologie,

*Insuffisants rénaux et insuffisants hépatiques :* aucune donnée n'est disponible dans ces populations. Néanmoins compte tenu du métabolisme essentiellement hépatique du budésonide et du formotérol, une augmentation de l'exposition systématique chez les insuffisants hépatiques sévères est présagée.

## II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

### Classement dans la classification ATC

Budésonide :

R : Système respiratoire  
03 : Antiasthmatiques  
B : Autres antiasthmatiques pour inhalation  
A : Glucocorticoïdes  
02 : Budésonide

Formotérol :

R : Système respiratoire  
03 : Antiasthmatiques  
A : Adrénergiques pour inhalation  
C : Agonistes sélectifs  $\beta$ -2 adrénergiques  
13 : Formotérol

## Classement dans la nomenclature ACP

R : Système respiratoire  
C2 : Asthme  
P6 : Associations de glucocorticoïdes et de sympathomimétiques  $\beta$ -stimulants

## Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

### Médicament de la classe pharmaco-thérapeutique :

Associations fixes d'un corticoïde et d'un bronchodilatateur  $\beta$ -2 agoniste de longue durée d'action :

SERETIDE DISKUS 100/50  $\mu$ g/dose

SERETIDE DISKUS 250/50  $\mu$ g/dose

SERETIDE DISKUS 500/50  $\mu$ g/dose

Budésonide et fumarate de formotérol pris conjointement :

PULMICORT + FORADIL

### Médicaments à même visée thérapeutique :

Il s'agit de l'ensemble des antiasthmatiques.

## III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### Analyse des essais cliniques sur le médicament et des données comparatives

#### (i) SYMBICORT TURBUHALER versus l'association de PULMICORT TURBUHALER (budésonide) et de formotérol administré par TURBUHALER :

Deux études ont comparé SYMBICORT TURBUHALER 200/6  $\mu$ g, 2 inhalations 2 fois par jour, à l'administration séparée des mêmes doses de budésonide et de formotérol :

##### 1. Etude réalisée en aveugle :

Patients inclus :

- SYMBICORT TURBUHALER : 123 patients,

- PULMICORT TURBUHALER + formotérol administré par TURBUHALER : 115 patients.

Durée du traitement : 12 semaines, précédé d'une période de «run-in » de 2 à 3 semaines.

Critère principal d'efficacité : amélioration moyenne du débit expiratoire de pointe (DEP) du matin sur l'ensemble de la période de traitement.

2. Etude réalisée en ouvert :

Patients inclus :

- SYMBICORT TURBUHALER : 390 patients,
- PULMICORT TURBUHALER + formotérol administré par TURBUHALER : 196 patients.

Durée du traitement : 6 mois.

Critère d'efficacité : amélioration moyenne du volume expiratoire maximal seconde (VEMS).

Résultats :

L'efficacité de SYMBICORT TURBUHALER sur la fonction ventilatoire était comparable à celle d'un traitement associant budésonide et formotérol administrés séparément.

(ii) SYMBICORT TURBUHALER en 1 prise versus 2 prises par jour :

Deux études réalisées sur 12 semaines :

1. Traitements et patients inclus :

SYMBICORT TURBUHALER 100/6  $\mu$ g, 2 doses en 1 prise le soir : 202 patients,  
SYMBICORT TURBUHALER 100/6  $\mu$ g, 2 doses en 2 prises : 207 patients.

2. Traitements et patients inclus :

SYMBICORT TURBUHALER 200/6  $\mu$ g, 2 doses en 1 prise le soir : 176 patients,  
SYMBICORT TURBUHALER 200/6  $\mu$ g, 2 doses en 2 prises : 176 patients

Résultats :

L'efficacité sur le DEP du matin, 12 heures après la prise, était comparable dans les deux bras.

L'efficacité des deux prises quotidiennes sur le DEP du soir (critère plus pertinent) était supérieure à celle d'une prise unique.

(iii) SYMBICORT TURBUHALER 200/6  $\mu$ g versus SERETIDE DISKUS 250/50  $\mu$ g :

Deux études en cross-over avec une dose unique :

1. Etude du délai d'action en terme de bronchodilatation (VEMS) dans les 3 heures suivant la prise :

Patients inclus : 30.

Critère principal : VEMS moyen pendant les 15 minutes suivant la prise.

2. Etude du temps de récupération du VEMS dans la demi-heure suivant un test de provocation à la métacholine :

Patients inclus : 27.

Critère principal : augmentation du VEMS 3 minutes après la prise.

Résultats :

Le délai d'installation des effets était légèrement plus court avec SYMBICORT TURBUHALER. Cependant, cette rapidité d'action n'a pas d'avantage démontré pour le traitement de fond que constitue l'association d'un corticoïde et d'un bronchodilatateur  $\beta$ -2 agoniste de longue durée d'action.

## Service médical rendu

La pathologie concernée par SYMBICORT TURBUHALER se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation de la qualité de vie. Elle peut exceptionnellement engager le pronostic vital du patient.

SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg/dose entre dans le cadre du traitement de fond des patients âgés de plus de 12 ans atteints d'asthme persistant modéré. Il n'est pas adapté au traitement de l'asthme persistant sévère

SYMBICORT TURBUHALER 200/6 entre dans le cadre du traitement de fond des patients âgés de plus de 12 ans atteints d'asthme persistant modéré à sévère.

SYMBICORT TURBUHALER a démontré son efficacité dans ces indications avec une bonne tolérance.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention. Le traitement par SYMBICORT TURBUHALER devra être instauré :

- chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée à la dose optimale et la prise d'un  $\beta$ -2 stimulant inhalé d'action brève à la demande,
- ou chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par  $\beta$ -2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu par SYMBICORT TURBUHALER est important.

### **Amélioration du service médical rendu**

SYMBICORT TURBUHALER partage l'amélioration du service médical rendu par SERETIDE DISKUS (niveau IV, avis du 27 septembre 2000) en terme d'observance par rapport à l'administration séparée d'un  $\beta$ -2 agoniste de longue durée d'action et d'un glucocorticoïde.

### **Stratégie thérapeutique recommandée**

- Le traitement de l'**asthme intermittent** requiert seulement la prise de  $\beta$ -2 stimulants d'action brève 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 ( $\beta$ -2 stimulants d'action brève inhalés à la demande) :
  - (i) **asthme léger** : traitement anti-inflammatoire quotidien, soit par corticothérapie inhalée à faible dose soit par cromones.
  - (ii) **asthme modéré** :
    - il faut, dans un premier temps, augmenter la posologie des corticoïdes inhalés afin de contrôler au mieux la composante inflammatoire.
    - dans un second temps, lorsque la consommation de  $\beta$ -2 stimulants d'action brève reste pluriquotidienne ou lorsqu'il existe des symptômes nocturnes, il est recommandé d'associer un bronchodilatateur d'action prolongée ( $\beta$ -2 stimulant inhalé d'action prolongée ou  $\beta$ -2 stimulant oral à libération prolongée) et éventuellement théophylline à libération prolongée.

*Les **b**-2 stimulants d'action prolongée ne doivent être utilisés qu'après optimisation de la corticothérapie inhalée, et conjointement à celle-ci. En effet, lorsqu'un **b**-2*

*stimulant d'action prolongée est administré seul son effet bronchodilatateur peut diminuer en terme de durée d'action et/ou d'efficacité (tachyphylaxie).*

- (iii) **asthme sévère** : il nécessite le plus souvent l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée, de bronchodilatateurs d'action prolongée ( $\beta$ -2 stimulants inhalés d'action prolongée, théophyllines à libération prolongée ou  $\beta$ -2 stimulant oral à libération prolongée, voir d'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.

*Population cible :*

Sur la base des données épidémiologiques disponibles, la population cible de SYMBICORT TURBUHALER, telle que définie par le libellé de l'AMM, serait de l'ordre de 645 000 à 700 000 patients en France.

### **Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur les listes des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Taux de remboursement : 65 %.