

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

30 novembre 2016

*budésonide, fumarate de formotérol dihydraté***SYMBICORT RAPIHALER 200/6 microgrammes par dose,  
suspension pour inhalation en flacon pressurisé**

B/1 en flacon de 120 doses (CIP : 34009 300 598 7 6)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	<b>R03AK07 (Adrénérgiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies Aériennes)</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>SYMBICORT RAPIHALER est indiqué en traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes âgés de 18 ans et plus dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70% de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	Date initiale (procédure décentralisée) :31/05/2016	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	R	Système respiratoire
	R03	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
	R03A	Adrénérgiques pour inhalation
	R03AK	Adrénérgiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
	R03AK07	Formotérol et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes

## 02 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités pour SYMBICORT RAPIHALER 200/6 microgrammes, association fixe d'un agoniste bêta2-adrénergique de longue durée d'action, le formotérol, et d'un corticoïde inhalé, le budésonide, dans le traitement symptomatique de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

SYMBICORT RAPIHALER est une suspension pour inhalation en flacon pressurisé qui associe les mêmes principes actifs que SYMBICORT TURBUHALER, poudre pour inhalation commercialisé depuis 2001.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« SYMBICORT RAPIHALER est indiqué en traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes âgés de 18 ans et plus dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70% de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu. »

## 04 POSOLOGIE

---

La dose préconisée est de deux inhalations deux fois par jour.

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

D'après la SPLF<sup>1</sup>, la prise en charge de la BPCO repose sur quatre axes :

- la réduction des facteurs de risque et en particulier l'éviction du tabac qui est la seule mesure susceptible d'interrompre la progression de l'obstruction bronchique et de retarder l'insuffisance respiratoire ;
- l'évaluation et la surveillance de la maladie ;
- la prise en charge de la BPCO stable ;
- et la prise en charge des exacerbations.

Le traitement pharmacologique de la BPCO stable se fait par paliers, en fonction du stade de sévérité et de la réponse au traitement.

Les objectifs sont :

- la prévention et le contrôle des symptômes,
- la réduction de la fréquence et de la sévérité des exacerbations,
- l'amélioration de la qualité de vie,
- et l'amélioration de la tolérance à l'exercice.

A ce jour, aucun médicament n'a montré qu'il réduisait le déclin à long terme de la fonction pulmonaire.

A partir du stade sévère de la maladie (VEMS < 50 % de la valeur théorique), le traitement de fond repose sur la prescription d'un bronchodilatateur inhalé de longue durée d'action, agoniste bêta2-adrénergique (LABA) ou anticholinergique (LAMA) en association à un corticoïde inhalé (CI).

Huit associations fixes associant un LABA et un CI sous forme de poudre ou solution pour inhalation avec différents dispositifs d'administration sont actuellement commercialisées.

Le besoin de bronchodilatateurs inhalés en association à un corticoïde inhalé dans le traitement de la BPCO est couvert.

---

<sup>1</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.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Tableau 1 : Associations fixes LABA + CI

DCI	Nom <i>Laboratoire</i>	Indication	SMR (Date avis CT)	ASMR	Pris en charge Oui/non
<b>Budésonide Formotérol</b>	SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose SYMBICORT TURBUHALER 400/12 µg/dose <i>AstraZeneca</i>	Traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes âgés de 18 ans et plus dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant de antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.*	Modéré (RI : 18/07/2012)	Sans objet	Oui
	DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg 320/9 µg, poudre pour inhalation <i>Teva Santé</i>	Traitement symptomatique de la BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) chez les patients présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action.	Modéré (inscription : 04/03/2015)	ASMR V par rapport à SYMBICORT TURBUHALER	Oui
<b>Fluticasone Salmétérol</b>	SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose, poudre pour inhalation <i>GlaxoSmithKline</i>	Traitement symptomatique de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré avant administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 60 % de la valeur théorique, et présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.	Modéré (RI : 18/07/2012)	Sans objet	Oui
	AIRFLUSAL FORSPIRO 500/50 µg/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose <i>Sandoz</i>	Idem	Modéré (inscription : 16/12/2015)	ASMR V par rapport à SERETIDE DISKUS	Non (prix non publié à ce jour)
	SALMESON 500/50 µg/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose <i>Medipha Santé</i>	Idem	Modéré (inscription : 16/12/2015)	ASMR V par rapport aux spécialités de référence SERETIDE DISKUS 250 µg/50 µg et 500 µg/50 µg	Non (prix non publié à ce jour)

<b>Béclométasone Formotérol</b>	INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg/dose, solution pour inhalation <i>Chiesi</i>	Traitement symptomatique des patients présentant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée	Modéré (extension d'indication : 17/12/2014)	ASMR V par rapport aux autres associations fixes LABA/ICS dans le traitement symptomatique continu des patients ayant une BPCO sévère	Oui
	INNOVAIR NEXTHALER FORMODUAL NEXTHALER 100/6 µg/dose, poudre pour inhalation <i>Chiesi</i>	Idem	Modéré (extension d'indication : 17/02/2016)	ASMR V par rapport à INNOVAIR/FORMODUAL 100,6 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé	Non (prix non publié à ce jour)
<b>Furoate de fluticasone Vilantérol</b>	RELVAR ELLIPTA 92/22 µg, poudre pour inhalation <i>GlaxoSmithKline</i>	Traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.	Modéré (inscription : 17/12/2014)	ASMR V par rapport aux autres associations fixes LABA/ICS dans le traitement symptomatique continu de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	

#### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de SYMBICORT RAPIHALER sont les associations fixes ou libres de LABA + CI, figurant dans le tableau ci-dessus.

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 07.1 Efficacité

Le dossier repose principalement sur trois études de phase III ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association budésonide/formotérol chez des patients atteints de BPCO :

- Une étude de 12 mois de supériorité versus placebo ou formotérol en monothérapie sur la fonction respiratoire (étude D5899C00001 ou SUN) ;
- Une étude de 6 mois de supériorité versus formotérol, budésonide ou placebo en monothérapie sur la fonction respiratoire (étude D5899C00002 ou SHINE) ;
- Une étude de 12 mois de supériorité versus formotérol sur les exacerbations (étude D5899C00003).

Seuls les résultats concernant les bras budésonide/formotérol dosés à 200/6 µg (dosage ayant obtenu l'AMM) seront présentés dans cet avis.

Les études de phase I et II de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ne seront pas présentées ici.

#### 7.1.1 Etude de supériorité versus placebo ou formotérol sur la fonction respiratoire

##### 7.1.1.1 Méthodes

<b>Etude SUN (D5899C00001) : Étude multicentrique randomisée en double-aveugle, double-placebo évaluant l'efficacité et la tolérance de SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg et 100/6 µg par rapport au placebo et au formotérol chez des patients atteints de BPCO</b>	
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la supériorité de l'efficacité de SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg versus placebo et versus formotérol sur le VEMS pré-bronchodilatateur et la supériorité de l'efficacité versus placebo sur le VEMS post-bronchodilatateur chez des patients atteints de BPCO.
<b>Méthode</b>	Étude de 12 mois, en double-aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo et comparateur actif.
<b>Population étudiée</b>	Patients d'âge ≥ 40 ans atteints d'une BPCO modérée à très sévère et ayant des antécédents d'exacerbation
<b>Critères d'inclusion</b>	Hommes et femmes, Age ≥ 40 ans, Antécédents de tabagisme ≥10 paquets-année, VEMS pré-bronchodilatateur ≤ 50% de la valeur prédite, VEMS/CVF pré-bronchodilatateur < 70 %, Utilisation d'un SABD inhalé ( <i>short-acting bronchodilator</i> - β2-agoniste ou anticholinergique de courte durée d'action) en traitement de secours, Score MMRC <sup>2</sup> ≥ 2, <b>≥ 1 exacerbation traitée par un corticoïde oral et/ou un antibiotique dans l'année précédant la 1<sup>ère</sup> visite,</b> Score BCSS <sup>3</sup> d'au moins 2 pendant au moins la moitié de la période de 2 semaines avant la visite de randomisation.
<b>Groupes de traitement</b>	Il y avait quatre groupes de traitement : - Groupe placebo (N=481) : 2 inhalations 2 fois par jour, - Groupe formotérol TURBUHALER 6 µg (N=495) : 2 inhalations 2 fois par jour, - Groupe SYMBICORT RAPIHALER 100/6 µg (N=494) : 2 inhalations 2 fois par jour, - Groupe SYMBICORT RAPIHALER200/6 µg (N=494) : 2 inhalations 2 fois par jour.
<b>Déroulement de l'étude</b>	L'étude a été conduite dans 237 centres, aux États-Unis, Bulgarie, Danemark, Allemagne, Grèce, Hongrie, Islande, Mexique, et en Roumanie.
<b>Co-critères de jugement principaux</b>	Variation du VEMS pré-bronchodilatateur à 12 mois par rapport aux valeurs à l'inclusion versus placebo et formotérol et variation du VEMS post-bronchodilatateur (évalué à 1 heure après administration du produit) versus placebo.

<sup>2</sup> Modified Medical Research Council dyspnea scale

<sup>3</sup> Breathlessness-cough-sputum total symptom score

<b>Principaux critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation du score de dyspnée, évalué grâce au Breathlessness Diary,</li> <li>- Variation du score SGRQ (qualité de vie),</li> <li>- Nombre d'exacerbations et délai de survenue de la 1<sup>ère</sup> exacerbation (définie comme une aggravation de la BPCO nécessitant la prise de corticoïdes oraux et/ou une hospitalisation)</li> <li>- Tolérance</li> </ul>
--	---

### 7.1.1.2 Résultats

Un total de 1 964 patients a été randomisé. Les caractéristiques des patients étaient généralement comparables entre les groupes de traitement, avec 64 % d'hommes et un VEMS pré-bronchodilatateur moyen de 34,4 % de la valeur prédite (1,04 L). L'âge médian était de 63 ans. L'ensemble des patients avait des antécédents de tabagisme avec un nombre médian de paquets-année de 40 dans l'ensemble des groupes de traitement. Près de 18 % des patients avaient une BPCO modérée (VEMS  $\geq$  50% et  $<$  80 %), 60 % une BPCO sévère (VEMS  $\geq$  30% et  $<$  50%) et 22 % une BPCO très sévère (VEMS  $<$  30 %).

Le taux de sortie d'étude était de 27 % dans le groupe SYMBICORT RAPIHALER 200/6  $\mu$ g, 32 % dans le groupe formotérol et 36 % dans le groupe placebo. La sortie d'étude était le plus souvent liée à un événement indésirable (255 patients, 13 %).

#### **Co-critères de jugement principaux :**

- Une amélioration statistiquement significative du VEMS post-bronchodilatateur a été observée sous SYMBICORT RAPIHALER 200/6  $\mu$ g par rapport au placebo (+180 ml ; IC 95 % [160 : 210] ;  $p < 0,001$ ). Cette différence était considérée comme cliniquement pertinente selon le seuil de pertinence clinique de +100 ml habituellement reconnu.
- Des améliorations statistiquement significatives du VEMS pré-bronchodilatateur ont également été observées sous SYMBICORT RAPIHALER 200/6  $\mu$ g par rapport au formotérol (différence moyenne sur l'évolution du score de +40 ml ; IC 95 % [10 : 70] ;  $p = 0,008$ ) et au placebo (+90 ml ; IC 95 % [60 : 120] ;  $p < 0,001$ ). Ces différences étaient inférieures à 100 ml.

#### **Principaux critères secondaires de jugement :**

- Une amélioration statistiquement significative du score de dyspnée (Breathlessness diary) a été observée sous SYMBICORT RAPIHALER 200/6  $\mu$ g par rapport au placebo (différence de - 0,20 ; IC 95 % [- 0,27 : - 0,12] ;  $p < 0,001$ ).
- Une amélioration statistiquement significative du score total SGRQ a été observée sous SYMBICORT RAPIHALER 200/6  $\mu$ g par rapport au placebo (différence de - 2,39 ; IC 95 % [- 4,09 : - 0,69] ;  $p = 0,006$ ).
- Une diminution statistiquement significative du taux annuel d'exacerbation par patient a été observée sous SYMBICORT RAPIHALER 200/6  $\mu$ g par rapport au placebo (Rate Ratio = 0,632 ; IC 95 % [0,52 : 0,77] ;  $p < 0,001$ ). Les taux d'exacerbations correspondants observés sous SYMBICORT RAPIHALER 200/6  $\mu$ g et placebo étaient respectivement de 0,56 (IC 95 % [0,48 : 0,67]) et 0,89 (IC 95 % [0,77 : 1,04]) exacerbations par patient par année de traitement.

Les résultats des comparaisons versus le formotérol non prévues dans le cadre de l'analyse hiérarchisée étaient les suivants :

- L'amélioration du VEMS post-bronchodilatateur a été supérieure dans le groupe SYMBICORT RAPIHALER 200/6  $\mu$ g par rapport au formotérol mais la différence observée était faible (différence moyenne de +30 ml ; IC 95 % [0 : 60] ;  $p = 0,023$ ) ;
- SYMBICORT RAPIHALER 200/6  $\mu$ g a été statistiquement supérieur au formotérol sur l'amélioration du score de dyspnée mais la différence était modeste (-0,08 ; IC95% [-0,16 : - 0,01] ;  $p = 0,032$ ) ;
- SYMBICORT RAPIHALER 200/6  $\mu$ g ne s'est pas différencié de formotérol sur l'évaluation de la qualité de vie ;
- Le taux annuel d'exacerbations par patient a été diminué dans le groupe SYMBICORT RAPIHALER comparativement au formotérol (Rate Ratio = 0,751 ; IC 95 % [0,62 : 0,91] ;  $p = 0,004$ ).

## 7.1.2 Étude de supériorité versus formotérol, budésonide et placebo

### 7.1.2.1 Méthodes

<b>Étude SHINE (D5899C00001) : multicentrique randomisée en double-aveugle, double-placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance de SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg et 100/6 µg par rapport au formotérol, au budésonide et au placebo chez les patients atteints de BPCO</b>	
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la supériorité de l'efficacité SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg versus formotérol sur le VEMS pré-bronchodilatateur et versus budésonide sur le VEMS post-bronchodilatateur chez des patients atteints de BPCO.
<b>Méthode</b>	Étude de 6 mois, en double-aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo et comparateur actif.
<b>Population étudiée</b>	Patients d'âge ≥ 40 ans atteints d'une BPCO modérée à très sévère et ayant des antécédents d'exacerbation.
<b>Critères d'inclusion</b>	Hommes et femmes, Age ≥ 40 ans, Antécédents de tabagisme ≥10 paquets-année, VEMS pré-bronchodilatateur ≤ 50% de la valeur prédite, VEMS/CVF pré-bronchodilatateur < 70 %, Utilisation d'un SABD inhalé ( <i>short-acting bronchodilator</i> - β2-agoniste ou anticholinergique de courte durée d'action) en traitement de secours, Score MMRC <sup>2</sup> ≥ 2, <b>≥ 1 exacerbation traitée par un corticoïde oral et/ou un antibiotique dans l'année précédant la 1<sup>ère</sup> visite,</b> Score BCSS <sup>3</sup> d'au moins 2 pendant au moins la moitié de la période de 2 semaines avant la visite de randomisation.
<b>Groupes de traitement</b>	Il y avait six groupes de traitement : <ul style="list-style-type: none"><li>- Groupe placebo (N=300), 2 inhalations 2 fois par jour,</li><li>- Groupe association libre de budésonide 200 µg plus formotérol 6 µg (N=287), 2 inhalations 2 fois par jour,</li><li>- Groupe formotérol TURBUHALER (N=284), 6 µg, 2 inhalations 2 fois par jour,</li><li>- Groupe budésonide 200 µg (N=275), 2 inhalations 2 fois par jour,</li><li>- Groupe SYMBICORT RAPIHALER 100/6 µg (N=281), 2 inhalations 2 fois par jour,</li><li>- Groupe SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg (N=277), 2 inhalations 2 fois par jour.</li></ul>
<b>Déroulement de l'étude</b>	L'étude a été conduite dans 194 centres, aux États-Unis, République Tchèque, Pays-Bas, Pologne et Afrique du Sud.
<b>Co-critères de jugement principaux</b>	Variation du VEMS pré-bronchodilatateur et du VEMS post-bronchodilatateur (évalué à 1 heure après administration du produit) à 6 mois par rapport aux valeurs à l'inclusion
<b>Principaux critères de jugement secondaires</b>	- Évolution du score de dyspnée, évalué grâce au <i>Breathlessness Diary</i> - Évolution du score SGRQ (qualité de vie) - Nombre d'exacerbations et délai de survenue de la 1 <sup>ère</sup> exacerbation (définie comme une aggravation de la BPCO nécessitant la prise de corticoïdes oraux et/ou une hospitalisation) - Tolérance

### 7.1.2.2 Résultats

Un total de 1 704 patients a été randomisé. Il y avait 68 % d'hommes. Le VEMS pré-bronchodilatateur moyen était de 33,9 % de la valeur prédite (1,05 L). L'âge médian était de 64 ans et le nombre médian de paquets-année était de 40. Plus de 19 % des patients avaient une BPCO modérée (VEMS ≥ 50 % et < 80 %), 58 % une BPCO sévère (VEMS ≥ 30 % et < 50 %) et 22 % une BPCO très sévère (VEMS < 30 %).

Le taux de sortie d'étude était de 14 % dans le groupe SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg, 17 % dans le groupe budésonide + formotérol et 26 % dans le groupe placebo. La sortie d'étude était le plus souvent liée à un événement indésirable (143 patients, 8 %).

#### Co-critères de jugement principaux :

- SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg a été supérieur au budésonide sur l'amélioration du VEMS post-bronchodilatateur (+ 170 ml ; IC 95 % [140 ; 210] ; p<0,001) ;
- SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg a été supérieur au formotérol sur l'amélioration du VEMS pré-bronchodilatateur (+ 40 ml ; IC 95 % [0 ; 70] ; p=0,026). La différence observée était modeste.

### Principaux critères secondaires de jugement :

- SYMBICORT RAPIHALER a été statistiquement supérieur au placebo sur le score de dyspnée (différence de - 0,16 ; IC 95 % [- 0,27 ; - 0,12] ; p = 0,001).
- Il n'a pas été observé de différence entre SYMBICORT RAPIHALER et le placebo sur le taux d'exacerbations.

Les résultats des comparaisons versus le formotérol et le budésonide non prévues dans le cadre de l'analyse hiérarchisée ont été les suivants :

- Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg et l'association libre budésonide+formotérol sur le VEMS pré et post-bronchodilatateur.
- SYMBICORT RAPIHALER a été statistiquement supérieur au budésonide et au formotérol sur les scores de dyspnée et la qualité de vie mais les différences observées ont été faibles.

### 7.1.3 Étude versus formotérol

#### 7.1.3.1 Méthodes

Étude D589CC00003 : Etude multicentrique randomisée en double-aveugle, double-placebo évaluant les exacerbations au cours d'un traitement par SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg et 100/6 µg par rapport au formotérol chez les patients atteints de BPCO	
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la supériorité de l'efficacité de SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg versus le formotérol sur la prévention des exacerbations chez des patients d'âge ≥ 40 ans atteints de BPCO modérée à très sévère.
<b>Méthode</b>	Étude multicentrique de 12 mois, en double-aveugle, randomisée, contrôlée versus comparateur actif.
<b>Population étudiée</b>	Patients d'âge ≥ 40 ans atteints d'une BPCO modérée à très sévère et ayant des antécédents d'exacerbation
<b>Critères d'inclusion</b>	Hommes et femmes, Age ≥ 40 ans, Antécédents de tabagisme ≥10 paquets-année, VEMS pré-bronchodilatateur ≤ 50% de la valeur prédite, VEMS/CVF pré-bronchodilatateur < 70 %, Utilisation d'un SABD inhalé ( <i>short-acting bronchodilator</i> - β2-agoniste ou anticholinergique de courte durée d'action) en traitement de secours, Score MMRC <sup>2</sup> ≥ 2, <b>≥ 1 exacerbation traitée par un corticoïde oral et/ou un antibiotique dans l'année précédant la 1<sup>ère</sup> visite,</b> Score BCSS <sup>3</sup> d'au moins 2 pendant au moins la moitié de la période de 2 semaines avant la visite de randomisation.
<b>Groupes de traitement</b>	Il y avait trois groupes de traitement : - Groupe formotérol TURBUHALER (N=404), 6 µg, 2 inhalations 2 fois par jour, - Groupe SYMBICORT RAPIHALER 100/6 µg (N=408), 2 inhalations 2 fois par jour, - Groupe SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg (N=407), 2 inhalations 2 fois par jour.
<b>Déroulement de l'étude</b>	L'étude a été conduite dans 180 centres, aux États-Unis, Afrique du Sud, Argentine, Brésil, Chili, Colombie, Mexique, Pérou, et Venezuela.
<b>Critère de jugement principal</b>	Nombre d'exacerbations de BPCO (définie comme une aggravation de la BPCO nécessitant la prise de corticoïdes oraux et/ou une hospitalisation) survenant au cours de la période de traitement (12 mois).

#### 7.1.3.2 Résultats

Un total de 1 219 patients a été randomisé. Il y avait 62 % d'hommes. Le VEMS pré-bronchodilatateur moyen était de 32,6 % de la valeur prédite (0,97 L). La majorité des patients avait eu une (59 %) ou deux (24 %) exacerbations dans les 12 derniers mois, les autres (17 %) ont eu ≥ 3 exacerbations. L'âge médian était de 63 ans et le nombre médian de paquets-année était de 45.

Le taux de sortie d'étude était de 29 % dans le groupe SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg et 33 % dans le groupe formotérol. La sortie d'étude était le plus souvent liée au souhait du patient (146 patients, 12 %) ou un événement indésirable (129 patients, 11 %).

### **Critère de jugement principal :**

Au total, 42 % des patients sous SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg et 45 % des patients sous formotérol ont présenté au moins une exacerbation au cours de la période de l'étude, soit respectivement 0,700 et 1,072 exacerbation par patient par année de traitement. La différence entre SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg et le formotérol était statistiquement significative avec une réduction des exacerbations de 34,6 % (IC 95% [20 % : 46 %]) (rapport des taux d'exacerbation = -0,654 ; IC<sub>95%</sub> [0,54 : 0,80] ; p < 0,001).

Une différence statistiquement significative a été observée en termes de délai de survenue de la première exacerbation de BPCO entre SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg et le formotérol (277,9 versus 249,8 jours ; p=0,029), avec une réduction de 21,2 % (IC 95% [2,8 % : 36,1 %]) du risque de survenue de la première exacerbation (Hazard Ratio=0,788 ; IC<sub>95%</sub> [0,639 : 0,972] ; p = 0,026).

### **Principaux critères secondaires de jugement :**

- Aucune différence n'a été observée entre SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg et le formotérol sur le débit expiratoire de pointe du matin et du soir.

Compte tenu de l'absence de différence significative sur ces critères et de la hiérarchisation des analyses statistiques, les valeurs p non ajustées <0,05 sur les critères secondaires suivants doivent être interprétées à titre descriptif et non statistiquement significatif. Ainsi, le risque d'erreur de type I de l'étude est limité à ≤ 5 % :

- Une augmentation plus importante du VEMS pré-bronchodilatateur a été observée sous SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg par rapport au formotérol (+0,027 L ; IC<sub>95%</sub> [0,00 : 0,051] ; p = 0,032). La différence observée était faible.
- Il a été observé une diminution modeste de -0,10 points du score de dyspnée de SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg comparativement au formotérol (IC<sub>95%</sub> [-0,18 : -0,01] ; p = 0,026).
- Il n'a pas été observé de différence sur le score de qualité de vie entre SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg et le formotérol.

## **07.2 Effets indésirables**

### **7.2.1 D'après le RCP**

SYMBICORT RAPIHALER contenant du budésonide et du formotérol, les effets indésirables sont les mêmes que ceux observés avec chacun des principes actifs. Il n'a pas été observé d'augmentation de la fréquence des effets indésirables suite à l'administration concomitante des deux principes actifs.

Les événements indésirables imputables au budésonide ou au formotérol sont présentés ci-après par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies telles que : très fréquents (≥ 1/10), fréquents (≥ 1/100 et < 1/10), peu fréquents (≥ 1/1000 et < 1/100), rares (≥ 1/10 000 et < 1/1000) et très rares (< 1/10 000).

Comme pour les autres spécialités inhalées contenant un corticoïde inhalé, le RCP rappelle que des cas de pneumonies ont été rapportés chez des patients atteints de BPCO recevant des corticoïdes inhalés et qu'une étude cas-témoins a montré une augmentation du risque de pneumonie chez des patients chez qui une BPCO avait été récemment diagnostiquée et qui débutaient un traitement par corticoïdes inhalés.

**Tableau 2 : Evénements indésirables imputables au budésonide et au formotérol par fréquence (source : RCP)**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Candidose oro-pharyngée
Troubles du système immunitaire	Rare	Réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée, telles que exanthème, urticaire, prurit, dermatite, angioedème et réaction anaphylactique
Troubles endocriniens	Très rare	Syndrome de Cushing, inhibition des fonctions surrénaliennes, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Hypokaliémie
	Très rare	Hyperglycémie
Troubles psychiatriques	Peu fréquent	Agressivité, hyperactivité psychomotrice, anxiété, troubles du sommeil
	Très rare	Dépression, troubles du comportement (principalement chez les enfants)
Troubles du système nerveux	Fréquent	Céphalées, tremblements
	Peu fréquent	Etourdissements
	Très rare	Dysgueusie
Troubles oculaires	Très rare	Cataracte et glaucome
Troubles cardiaques	Fréquent	Palpitations
	Peu fréquent	Tachycardie
	Rare	Arythmies cardiaques telles que : fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles
	Très rare	Angor, allongement de l'intervalle QTc
Troubles vasculaires	Très rare	Variation de la pression artérielle
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Fréquent	Irritation légère de la gorge, toux, raucité de la voix
	Rare	Bronchospasme
Troubles gastro-intestinaux	Peu fréquent	Nausées
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Ecchymoses
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Crampes musculaires

### 7.2.2 Données issues des études cliniques de phase III

La nature et la fréquence des événements indésirables rapportés correspondent à ce qui est attendu avec une association inhalée de formotérol et budésonide chez des patients atteints de BPCO.

## 07.3 Résumé & discussion

L'efficacité clinique de SYMBICORT RAPIHALER, association fixe de formotérol et budésonide sous forme de suspension pour inhalation administré deux fois par jour a été évaluée au cours de trois études cliniques de phase III chez des patients atteints de BPCO :

- une étude de 12 mois de supériorité versus placebo ou formotérol en monothérapie sur la fonction respiratoire (1 964 patients) ;
- une étude de 6 mois de supériorité versus formotérol, budésonide ou placebo en monothérapie sur la fonction respiratoire (1 704 patients) ;
- une étude de 12 mois de supériorité versus formotérol sur les exacerbations (1 219 patients).

### **Résultats sur la fonction respiratoire (critère de jugement principal dans 2 études) :**

L'efficacité de SYMBICORT RAPIHALER sur la fonction respiratoire a été démontrée versus placebo dans deux études.

SYMBICORT RAPIHALER a été supérieur au formotérol sur la fonction respiratoire dans les trois études mais les différences observées étaient faibles, comprises entre +30 et +40 ml pour les VEMS pré et post-bronchodilatateur.

### **Résultats sur les symptômes :**

SYMBICORT RAPIHALER a démontré son efficacité versus placebo sur la diminution de la dyspnée dans deux études.

Une amélioration de la dyspnée a également été observée versus le formotérol seul mais la différence observée était faible, comprises entre - 0,08 et - 0,10.

### **Résultats sur la qualité de vie :**

La qualité de vie, évaluée par le score SGRQ a été significativement améliorée par rapport au placebo mais pas versus le formotérol.

### **Résultats sur les exacerbations :**

Dans une étude, 42 % des patients sous SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg et 45 % des patients sous formotérol ont présenté au moins une exacerbation au cours de la période de l'étude, soit respectivement 0,700 et 1,072 exacerbation par patient par année de traitement. La différence entre SYMBICORT RAPIHALER 200/6 µg et le formotérol était statistiquement significative avec une réduction des exacerbations de 34,6 % (IC 95% [20 % : 46 %]) (rapport des taux d'exacerbation = -0,654 ; IC<sub>95%</sub> [0,54 : 0,80]).

### **Effets indésirables :**

Le profil de tolérance de SYMBICORT RAPIHALER correspond à ce qui est attendu d'une association libre d'un bêta2-adrénergique de longue durée d'action et d'un corticoïde inhalé. Aucun événement indésirable lié au nouveau dispositif d'administration n'a été mis en évidence.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 (cf. figure 1).

Elle repose principalement sur la prescription de bronchodilatateurs inhalés, associés ou non à une corticothérapie inhalée (selon la valeur du VEMS, le nombre d'exacerbations et le traitement antérieur)<sup>1</sup>.

A partir du stade modéré de la maladie (VEMS < 80 % de la valeur théorique), il est recommandé d'introduire un traitement de fond par bronchodilatateur inhalé de longue durée d'action, agoniste bêta2-adrénergique (LABA) ou anticholinergique (LAMA). Il n'y a pas de données suffisantes pour favoriser un traitement bronchodilatateur plutôt qu'un autre.

Au stade sévère de la maladie (VEMS < 50 %), il est recommandé d'introduire un corticoïde inhalé (CI) en association au traitement bronchodilatateur.

**Figure 1 : sévérité de la BPCO selon les recommandations de la SPLF 2009<sup>1</sup>**

Stade I : léger	Stade II : modéré	Stade III : sévère	Stade IV : très sévère
VEMS/CVF < 70 % VEMS ≥ 80 % de la valeur prédite	VEMS/CVF < 70 % 50 % ≤ VEMS < 80 % de la valeur prédite	VEMS/CVF < 70 % 30 % ≤ VEMS < 50 % de la valeur prédite	VEMS/CVF < 70 % VEMS < 30 % de la valeur prédite ou VEMS < 50 % de la valeur prédite avec une insuffisance respiratoire chronique
Réduction active des facteurs de risque ; vaccination antigrippale →			
Utilisation d'un ou plusieurs bronchodilatateurs de courte durée d'action en cas de besoin →			
Ajout d'un traitement régulier avec un ou plusieurs bronchodilatateurs de longue durée d'action Réhabilitation pulmonaire		Ajout de corticoïdes inhalés en cas d'exacerbations répétées (VEMS < 60% pour salmétérol/fluticasone)	
		Ajout d'une oxygénothérapie au long cours en cas d'insuffisance respiratoire chronique Envisager les traitements chirurgicaux	

### **Place de SYMBICORT RAPIHALER dans la stratégie thérapeutique :**

SYMBICORT RAPIHALER est un médicament de seconde intention à partir du stade sévère de la BPCO en cas de réponse insuffisante à traitement par bronchodilatateur de longue durée d'action.

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 09.1 Service Médical Rendu

- ▮ La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.
- ▮ La spécialité SYMBICORT RAPIHALER entre dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO. Elle n'a pas d'impact sur le déclin de la fonction pulmonaire à long terme.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▮ Les alternatives thérapeutiques sont nombreuses.

- ▮ Intérêt de santé publique :

Au vu des données des résultats des essais cliniques, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour SYMBICORT RAPIHALER.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SYMBICORT RAPIHALER est modéré dans l'indication 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 l'indication et aux posologies de l'AMM.**

▮ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

### 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**SYMBICORT RAPIHALER n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge thérapeutique des symptômes de la bronchopneumopathie chronique obstructive.**

### 09.3 Population cible

Les données épidémiologiques sur la prévalence de la BPCO sont peu nombreuses. Celle-ci a été estimée à 7,5 % dans une étude réalisée en France chez une population de sujets âgés de 40 ans et plus consultant dans un centre d'examen de santé<sup>4</sup>. Rapporté à la population française de 40 ans et plus, cela correspond à près de 2,5 millions de personnes atteintes de BPCO.

Parmi eux, environ 5 % avaient une obstruction bronchique sévère à très sévère (VEMS < 50 %) soit environ 125 000 personnes.

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer la prévalence des patients atteints de BPCO sévère insuffisamment contrôlée par un traitement par bronchodilatateur inhalé bien conduit.

## 010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ▮ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription.

---

<sup>4</sup> Roche N, Dalmy F, Perez T, Kuntz C, Vergnenègre A, Neukirch F, Giordanella JP, Huchon G. Impact of chronic airflow obstruction in a working population. Eur Respir J 2008, doi:10.1183/09031936.00089607