

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
27 juin 2018

*furoate de fluticasone/vilanterol***RELVAR ELLIPTA 92/22 µg**

poudre pour inhalation, en récipient unidose – 30 doses (CIP : 34009 276 199 6 0)

REVINTY ELLIPTA 92/22 µg

poudre pour inhalation, en récipient unidose – 30 doses (CIP : 34009 300 786 5 5)

RELVAR ELLIPTA 184/22 µg

poudre pour inhalation, en récipient unidose – 30 doses (CIP : 34009 276 201 0 2)

REVINTY ELLIPTA 184/22 µg

poudre pour inhalation, en récipient unidose – 30 doses (CIP - 34009 300 786 7 9)

Laboratoire Laboratoire GlaxoSmithKline

| | |
|----------------------|---|
| Code ATC | R03AK10 |
| Motif de l'examen | Nouvelle demande d'inscription suite à l'obtention de nouvelles données |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indication concernée | « RELVAR ELLIPTA est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, dans les situations où l'utilisation d'un médicament associant un corticoïde par voie inhalée et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée : <ul style="list-style-type: none"> • Chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta2-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée "à la demande". • 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. » |

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

| | |
|------|---|
| SMR | <p>Important en traitement continu de l'asthme chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, dans les situations où l'utilisation d'un médicament associant un corticoïde par voie inhalée et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :</p> <p>Chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta2-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée "à la demande".</p> <p>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> |
| ASMR | <p>Prenant en compte la démonstration de la non-infériorité de RELVAR ELLIPTA comparativement aux associations fixes SERETIDE et SYMBICORT, la Commission considère que RELVAR ELLIPTA est une alternative aux autres associations fixes CSI/LABA qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement continu de l'asthme.</p> |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|---|
| AMM | Procédure centralisée Autorisation initiale obtenue le 13 novembre 2013 chez les patients asthmatiques non contrôlés par une corticothérapie inhalée seule Variation de type II obtenue le 25 janvier 2018 chez les patients déjà contrôlés par une association CSI/LABA |
| 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 : Adrénergiques pour inhalation R03AK : Adrénergiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes R03AK10 : Furoate de fluticasone/vilanterol |

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une nouvelle demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités des spécialités RELVAR ELLIPTA et REVINTY ELLIPTA, association fixe d'un corticoïde inhalé (furoate de fluticasone [FF]) et d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (vilanterol [VI]) dans son indication dans l'asthme.

Par soucis de clarté, le seul nom de RELVAR ELLIPTA sera mentionné dans la suite de cet avis.

RELVAR ELLIPTA a obtenu une AMM dans l'asthme (patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée seule) et la BPCO en 2013. En France, RELVAR ELLIPTA est remboursé depuis 2015 dans la BPCO uniquement puisque dans son avis du 17 décembre 2014, la commission de la Transparence avait attribué un SMR insuffisant à RELVAR ELLIPTA dans l'asthme. Les conclusions de la Commission étaient les suivantes : « L'intérêt clinique d'associer le vilanterol au furoate de fluticasone n'a pas été démontré versus furoate de fluticasone. Il est limité versus propionate de fluticasone. Aucune donnée clinique pertinente ne permet de situer la place de cette association par rapport aux autres associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action. En conséquence, ces spécialités n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique. »

Il est à noter que depuis l'évaluation de 2014, le libellé d'indication de RELVAR ELLIPTA a été étendu aux patients asthmatiques déjà contrôlés par un CSI/LABA (avis positif CHMP du 25 janvier 2018).

Le laboratoire GSK présente une nouvelle demande d'inscription dans cette indication suite à l'obtention de nouvelles données (cf. 09.1).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Asthme :

RELVAR ELLIPTA est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, dans les situations où l'utilisation d'un médicament associant un corticoïde par voie inhalée et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- Chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta₂-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée "à la demande".
- 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

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :

RELVAR ELLIPTA est indiqué en 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. »

04 POSOLOGIE (CF. RCP)

Une inhalation de RELVAR ELLIPTA 92/22 microgrammes une fois par jour.

Si cette dose apparaît insuffisante pour le contrôle de l'asthme, la dose peut être augmentée à 184/22 microgrammes ce qui pourrait améliorer le contrôle de l'asthme. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace avec laquelle le contrôle des symptômes est maintenu.

RELVAR ELLIPTA 184/22 microgrammes doit être envisagé pour les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus ayant besoin d'une dose plus élevée de corticoïde inhalé associée à un bronchodilatateur bêta2-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Chez les patients asthmatiques, il convient d'utiliser le dosage de RELVAR ELLIPTA contenant la dose de furoate de fluticasone (FF) appropriée à la sévérité de leur maladie. Dans l'asthme, le furoate de fluticasone (FF) 100 microgrammes une fois par jour est approximativement équivalent au propionate de fluticasone (FP) 250 microgrammes deux fois par jour tandis que le FF 200 microgrammes une fois par jour est approximativement équivalent au FP 500 microgrammes deux fois par jour.

05 BESOIN MEDICAL

L'asthme est une maladie respiratoire inflammatoire, chronique, fréquente et hétérogène, dont la prévalence est estimée en France entre 5 et 6,7 % de la population âgée de 15 ans et plus¹. L'asthme est caractérisé par une hyperréactivité des voies respiratoires qui conduit à des épisodes récidivants de spasmes bronchiques avec sibilants, de dyspnée, d'oppression thoracique et de toux survenant essentiellement au cours de la nuit et au petit matin. Ces symptômes sont associés généralement à un trouble ventilatoire obstructif d'intensité variable, qui est réversible, spontanément ou sous traitement par bronchodilatateur. Ces symptômes s'expriment de façon variable en fréquence et en intensité selon les patients, mais aussi dans le temps, pour un même

¹ IRDES. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Janvier 2011.

patient. L'asthme est une maladie évolutive pouvant exposer à des évènements cliniques graves (exacerbations) s'il n'est pas contrôlé.

La prise en charge thérapeutique repose principalement sur deux types de médicaments à visée symptomatique visant à agir sur l'origine inflammatoire de la pathologie et sur ses manifestations obstructives :

- les traitements de la crise : les bronchodilatateurs bêta-2 agonistes inhalés de courte durée d'action, les SABA ;
- les traitements de fond : les corticostéroïdes inhalés (CSI) en monothérapie ou en association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA), les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (montélukast), la théophylline à libération prolongée et pour les formes d'asthme les plus sévères, la corticothérapie orale et biothérapies.

Malgré les traitements actuellement disponibles, un pourcentage non négligeable de patients n'a pas un contrôle optimal de la maladie. En France, selon les données de l'IRDES de 2006, seuls 39 % des patients asthmatiques présentaient un asthme contrôlé, 46 % un asthme partiellement contrôlé et 15 % un asthme totalement non contrôlé. La proportion de patients non contrôlés selon l'auto-questionnaire ACT était similaire dans l'étude EUCOAST (EUropean COst of ASthma Treatment), menée en 2010 en médecine générale, avec une forte proportion de patients non contrôlés (45,8 %)².

En conséquence, le besoin médical dans l'asthme est partiellement couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les médicaments comparables sont les autres associations fixes de bêta-2 agoniste de longue durée d'action / corticoïde inhalé ayant l'AMM dans le traitement de l'asthme persistant (cf. tableau ci-après).

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

² Doz, M., et al. (2013). "The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain." *BMC Pulm Med* 13: 15.

| Nom, DCI Laboratoire | CPT* identique oui/non | Indication | Date dernier avis de CT | SMR | ASMR (Libellé) | Pris en charge oui/ non |
|---|------------------------------|---|--|-----------|---|-------------------------------|
| SERETIDE 50/25µg 125/25µg 250/25µg SERETIDE DISKUS 100/50 µg 250/50 µg 500/50µg (propionate de fluticasone/salmeterol) <i>GlaxoSmithKline</i> | oui | Traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée : - chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée à la demande ou - chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. Remarque : le dosage 100/50 µg/dose, n'est pas adapté au traitement de l'asthme sévère de l'adulte et de l'enfant | RI** 22/02/2017 | Important | SERETIDE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à SERETIDE DISKUS (complément de gamme). (Avis du 27/06/2001) Compte tenu de l'association du corticoïde au bêta-2 agoniste qui devrait permettre de limiter le nombre de patients asthmatiques prenant un bêta-2 agoniste de longue durée d'action sans traitement anti-inflammatoire de fond, SERETIDE DISKUS apporte une amélioration du service médical rendu (niveau IV) en terme d'observance par rapport à l'administration séparée d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action et d'un glucocorticoïde. (Avis du 27/09/2000) | Oui |
| SYMBICORT TURBUHALER 100/6µg 200/6µg 400/12 µg (budesonide/formoterol) <i>Astra-Zeneca</i> | oui | Idem Note : le dosage SYMBICORT Turbuhaler 100/6 microgrammes par dose n'est pas adapté au traitement de l'asthme persistant sévère | RI** 08/03/2017 | Important | 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. (Avis du 09/05/2001) SYMBICORT TURBUHALER 400/12 µg par dose est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg par dose (Avis du 18/12/2002) | Oui |
| INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg 200/6 µg (beclométasone/formoterol) <i>Chiesi</i> INNOVAIR NEXTHALER/FORMODUAL | oui | Idem Note : INNOVAIR / FORMODUAL ne correspond pas au traitement adapté de la crise d'asthme aiguë. Idem | RI** 15/05/2013 20/11/2013 (100/6 µg) | Important | INNOVAIR / FORMODUAL 100/6 µg par dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé, association fixe de béclo-métasone et de formotérol, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités inhalées contenant une association fixe corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action. Pas d'amélioration du service médical rendu | Oui |

| | | | | | | |
|---|-----|---|--------------------------|-----------|---|-----|
| NEXHALER 100/6 µg 200/6 µg (beclometasone/ formoterol) <i>Chiesi</i> | | | 20/04/2016 (200/6 µg) | t | (ASMR V, inexistante) par rapport aux spécialités INNOVAIR/FORMODUAL 100/6 µg par dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé et aux autres associations fixes corticoïde + bêta-2 agoniste de longue durée d'action dans le traitement continu de l'asthme persistant. | |
| FLUTIFORM / IFFEZA / AFFERA 50/5 µg 125/5 µg 250/10 µg (propionate de fluticasone, formoterol) <i>Mundi-Pharma</i> | oui | Idem Flutiform/Iffeza/Affera 50/5 et 125/5 µg/dose sont indiqués chez l'adulte et l'adolescent ≥ 12 ans et Flutiform/Iffeza/Affera 250/10 µg/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé est indiqué uniquement chez l'adulte. Ce dosage n'est pas commercialisé à la date de soumission du présent dossier. | 26/06/2013 | Important | Les spécialités FLUTIFORM/IFFEZA/AFFERA dans leurs différents dosages n'apportent pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres associations fixes corticoïde + bêta-2 agoniste de longue durée d'action dans le traitement continu de l'asthme. | Oui |
| DUORESP SPIROMAX 160/4.5 µg 320/9 µg (budesonide/formoterol) <i>Teva Santé</i> | oui | idem | 04/03/2015 | Important | DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg et 320/9 µg, poudre pour inhalation, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SYMBICORT TURBUHALER dans la prise en charge de l'asthme persistant chez l'adulte. | Oui |
| SALMESON 250/50 µg 500/50µg (propionate de fluticasone/salmeterol) <i>Medipha Santé SAS</i> | oui | Idem | 16/12/2015 | Important | Dans l'ensemble des indications de l'AMM, les spécialités SALMESON 250 µg/50 µg et 500 µg/50 µg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités de référence SERETIDE DISKUS 250 µg/50 µg et 500 µg/50 µg. | Oui |
| AERIVIO SPIROMAX 500/50µg (propionate de fluticasone/salmeterol) <i>Teva Santé</i> | oui | Idem | 03/05/2017 | Important | AERIVIO SPIROMAX 50 µg/500 µg, poudre pour inhalation, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose, poudre pour inhalation, dans la prise en charge de l'asthme persistant sévère chez l'adulte. | Oui |
| GIBITER EASYHALER 320/9 µg | oui | Idem | 22/11/2017 | Important | Les spécialités GIBITER EASYHALER sont similaires aux spécialités SYMBICORT | Oui |

| | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|
| 160/4,5 µg (budesonide/formoterol) <i>Menarini</i> | | | | | TURBUHALER, par conséquent, la Commission considère qu'elles n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités SYMBICORT TURBUHALER dans la prise en charge de l'asthme persistant. | |
|---|--|--|--|--|--|--|

- 1 *CPT : Classe PharmacoThérapeutique
2 **RI : Renouvellement d'inscription

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

RELVAR est remboursé dans ses deux indications dans la majorité des pays de l'Union Européenne (exceptés la Roumanie, la Pologne, Malte et Chypre où RELVAR est disponible dans l'asthme mais non remboursé), aux Etats-Unis, au Canada en Australie et au Japon.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

| | |
|--------------------------------------|---|
| Date de l'avis (motif de la demande) | 17/12/2014 (inscription) |
| Indication | RELVAR ELLIPTA est indiqué en 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. |
| SMR (libellé) | Le service médical rendu par RELVAR ELLIPTA est modéré dans le traitement symptomatique continu 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. |
| ASMR (libellé) | RELVAR ELLIPTA 92/22 µg, poudre pour inhalation en récipient unidose, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste longue durée d'action 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. |

| | |
|--------------------------------------|---|
| Date de l'avis (motif de la demande) | 17/12/2014 (inscription) |
| Indication | RELVAR ELLIPTA est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, dans les situations où l'utilisation d'un médicament associant un corticoïde par voie inhalée et un bronchodilatateur bêta2-agoniste de longue durée d'action est justifiée : chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta2-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée à la demande |
| SMR (libellé) | Le service médical rendu par RELVAR ELLIPTA 92/22 µg et 184/22 µg, poudre pour inhalation en récipient unidose, est insuffisant dans l'indication : «Traitement continu de l'asthme chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, dans les situations où l'utilisation d'un médicament associant un corticoïde par voie inhalée et un bronchodilatateur bêta2-agoniste de longue durée d'action est justifiée : chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée "à la demande». |

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Les quatre études de phase III ayant permis l'obtention de l'AMM de l'association FF/VI dans l'asthme et déjà analysées par la commission de la Transparence sont résumées dans le tableau ci-dessous.

| Etude | Type d'étude | Effectifs N | Population étudiée/ critères d'inclusion | Critère principal d'évaluation |
|---|---|--|---|---|
| Etude HZA106837 <i>(Bateman, O'Byrne et al. 2014)</i> | Contrôlée, randomisée en double aveugle FF/VI 92/22 µg (x1/jour) versus furoate de fluticasone (FF) 92 µg seul (x1/jour) Durée : 52 semaines | -FF 92 µg 1 fois/j (n=1011) -FF/VI 92/22 µg 1 fois/j (n=1011) | Age ≥ 12 ans Asthme persistant non contrôlé, traités par CSI + ou - LABA associé | Probabilité ajustée de survenue de ≥ 1 exacerbation sévère d'asthme à 52 semaines. |
| Etude HZA106827 <i>(Bleecker, Lotvall et al. 2014)</i> | Contrôlée, randomisée en double aveugle FF/VI 92/22 µg/j versus FF 92 µg/j et vs. placebo Durée : 12 semaines | -Placebo 1 fois/j (n=203) -FF 92 µg 1 fois/j (n=205) -FF/VI 92/22 µg 1 fois/j (n=201) | Age ≥ 12 ans Asthme persistant non contrôlé, traités par CSI + ou - LABA associé | Variation du VEMS résiduel à s12 par rapport à la valeur à l'inclusion. Variation du VEMS moyen pondéré sur 24 heures à s12 par rapport à la valeur à l'inclusion. |
| Etude HZA106829 <i>(O'Byrne, Bleecker et al. 2014)</i> | Contrôlée, randomisée en double aveugle FF/VI 92/22 µg/j versus FF seul et FP seul Durée : 24 semaines | -FF/VI 184/22 µg 1 fois/j 2 fois/j (n=197) -FF 184 µg 1 fois/j 2 fois/j (n=194) -FP 500 µg 2 fois/j 1 fois/j (n=195) | Age ≥ 12 ans Asthme persistant non contrôlé, traités par CSI + ou - LABA associé | Variation du VEMS résiduel à s24 par rapport à la valeur à l'inclusion. Variation du VEMS moyen pondéré sur 24 heures à s24 par rapport à la valeur à l'inclusion. |
| Etude HZA113091 <i>(Woodcock, Bleecker et al. 2013)</i> | Etude de supériorité contrôlée, randomisée en double aveugle FF/VI 92/22 µg/j x1/jour versus FP/S 250/50 µg x2/j Durée : 24 semaines | -FF/VI 92/22 µg 1 fois/j (n=403) -FP/S 250/50 µg 2 fois/j n=403) | Age ≥ 12 ans Asthme persistant, traités par CSI seul à doses moyennes | Variation du VEMS moyen pondéré sur 24 heures à la semaine 24 par rapport à la valeur à l'inclusion. |

Dans son avis du 17 décembre 2014, la commission de la Transparence avait attribué un SMR insuffisant dans l'asthme. Ses conclusions étaient les suivantes : « L'intérêt clinique d'associer le vilanterol au furoate de fluticasone n'a pas été démontré versus furoate de fluticasone. Il est limité versus propionate de fluticasone. Aucune donnée clinique pertinente ne permet de situer la place de cette association par rapport aux autres associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action. En conséquence, ces spécialités n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique. »

Trois nouvelles études évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association FF/VI sont présentées dans cet avis :

- Une étude de non infériorité chez des patients présentant un asthme persistant insuffisamment contrôlé par un CSI seul comparant FF/VI (une prise par jour) à deux associations fixes CSI/LABA en deux prises par jour (propionate de fluticasone /salmeterol [SERETIDE DISKUS], budesonide/formoterol [SYMBICORT TURBUHALER) pendant 24 semaines (étude FREGATE - HZA 116492 ; N= 423 patients) ;
- Une étude de non infériorité chez des patients asthmatiques déjà contrôlés par une association fixe ou libre de CSI + LABA comparant FF/VI à propionate de fluticasone /salmeterol (SERETIDE DISKUS) pendant 24 semaines (étude 201378 ; N= 1522 patients) ;

- Une étude randomisée contrôlée évaluant l'efficacité en conditions réelles d'utilisation de RELVAR ELLIPTA par rapport aux traitements usuels laissés au choix de l'investigateur (SLS asthme ; N= 4233 patients).

9.1.1 Etude versus propionate de fluticasone/salmeterol et budesonide/formoterol (étude FREGATE - HZA 116492 ; N= 423 patients)

9.1.1.1 Méthodologie

| | |
|--|---|
| Référence | Etude HZA 116492 Devillier P. et al. <i>Respiratory Medicine</i> 2018. Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) versus twice daily inhaled corticosteroids/long-acting β 2-agonists (ICS/LABA) in patients with uncontrolled asthma: An open-label, randomized, controlled trial |
| Type de l'étude | Etude de non-infériorité randomisée en ouvert d'une durée de 24 semaines |
| Objectif de l'étude | Comparer l'efficacité et la tolérance de l'association fixe furoate de fluticasone /vilanterol en poudre pour inhalation administrée une fois par jour à deux associations fixes de CSI/LABA (propionate de fluticasone/salmeterol ou budesonide/formoterol) chez des sujets présentant un asthme persistant non contrôlé par un CSI seul (non-infériorité). |
| Critères de sélection | Principaux critères d'inclusion : patients entre 18 et 75 ans, avec un asthme diagnostiqué depuis au moins 1 an, non contrôlé (ACT Asthma Control Test ³ : $15 \leq \text{ACT} < 20$), traité par des CSI seuls et qui nécessiterait un traitement par une association fixe de CSI et de LABA Principaux critères de non-inclusion : patients avec un asthme sévère et instable, fumeurs actuels ou ex-fumeurs ≥ 10 paquets / année, traitement chronique par corticoïdes systémiques, traitement par omalizumab. |
| Cadre et lieu de l'étude | L'étude a été réalisée en France (43 centres, 211 sujets randomisés) et en Allemagne (20 centres, 212 sujets randomisés), chez des patients ambulatoires. |
| Produits étudiés | <ul style="list-style-type: none"> • Bras 1 : furoate de fluticasone (FF) /vilanterol (VI) (RELVAR ELLIPTA) 92/22 μg ou 184/22 μg en 1 prise par jour ; • Bras 2 : selon le choix de l'investigateur, soit propionate de fluticasone /salmeterol (SERETIDE DISKUS) 250/50 μg ou 500/50 μg, soit budesonide/formoterol (SYMBICORT TURBUHALER) 200/6 μg ou 400/12 μg en 2 prises par jour. <p>Les traitements devaient être instaurés avec le faible dosage ; le dosage supérieur pouvait ensuite être utilisé si besoin selon la réponse du patient au traitement.</p> |
| Critères de jugement | Critère de jugement principal : variation du score ACT par rapport à la valeur à l'inclusion à la semaine 12. Principaux critères secondaires : variation du score ACT à la semaine 24, pourcentage de patients utilisant correctement le dispositif, variation du VEMS résiduel (pré-dose), adhésion au traitement, nombre d'exacerbations sévères, score AQLQ |
| Méthode d'analyse des résultats | La population ayant servi pour les analyses d'efficacité et de tolérance est la population en intention de traiter (ITT), incluant tous les patients randomisés dans le groupe alloué ayant reçu au moins une dose de traitement. Une analyse sur la population qui n'a pas eu de déviations de protocole a été également réalisée (per protocol, PP). Pour le critère principal (Variation du score ACT à la semaine 12 par rapport à l'inclusion) une non-infériorité de FF/VI (92/22 μg ou 184/22 μg) versus CSI/LABA a été recherchée avec une borne de non-infériorité de 1,5. La non-infériorité était affirmée si l'intervalle de confiance de 95 % en bilatéral de la différence des moyennes sur le critère principal excluait la borne de non-infériorité de -1,5. Si la non-infériorité sur le critère principal était atteinte à la semaine 12 elle était testée à la semaine 24. Si la non-infériorité était atteinte, la supériorité de FF/VI versus CSI/LABA était testée à la semaine 12 ou 24. La comparaison versus SERETIDE et versus SYMBICORT pouvait être réalisée uniquement si au moins 25 % des patients du bras CSI/LABA avait reçu SERETIDE ou SYMBICORT. |

9.1.1.2 Résultats

Caractéristiques des patients

³ Le questionnaire ACT comporte 5 questions (ayant une échelle de 5 points par item) qui reflètent le retentissement de la maladie sur la vie quotidienne du patient : limitation d'activité, dyspnée, réveil nocturne dû à l'asthme, utilisation des traitements de secours (agoniste beta2 de courte durée d'action) et jugement global du contrôle de l'asthme). L'évaluation est réalisée au cours des 4 dernières semaines : ≥ 20 bien contrôlé ; 16-19 non-contrôlé ; 5-15 très mal contrôlé. La différence minimale cliniquement significative ou MCID (Minimally Clinically Important Difference) est de 3 points (Schatz, Kosinski et al. 2009).

Au total, 423 patients ont été randomisés, 212 dans le bras CSI/LABA en 2 prises/jour et 211 dans le bras FF/VI en 1 prise/jour. La majorité des sujets de la population ITT ont terminé l'étude. La proportion de sujets sortis de l'étude était similaire entre le bras FF/VI (8%) et le bras CSI/LABA (9 %). Les raisons principales de sorties d'essai étaient : effets secondaires (6 %) ; décision du médecin (3 %) ; décision du patient (2 %).

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux bras de traitement. L'âge moyen était de 48,4 ans (ET 14,8) et il y avait 64 % de femmes. L'ancienneté du diagnostic d'asthme était en moyenne de 16 ans (ET 13,4). La majorité des patients (75 %) n'avait eu aucune exacerbation dans l'année précédant la randomisation.

Critère de jugement principal (variation du score ACT par rapport à l'inclusion à 12 semaines)

Le contrôle de l'asthme, mesuré par le score ACT, a été amélioré de 3,6 points dans le bras FF/VI versus 2,8 points dans le bras CSI/LABA en deux prises par jour après 12 semaines de traitement soit une différence statistiquement significative de 0,8 point (IC 95% [0,1 ; 1,5], p=0,033) entre les deux bras de traitement. L'intervalle de confiance de 95 % pour cette différence excluait la borne de non-infériorité de -1,5, démontrant ainsi la non-infériorité de FF/VI versus CSI/LABA.

Les résultats de la population PP étaient cohérents avec ceux de la population ITT. La différence entre les deux bras de traitement était de 0,8 point (IC 95% [0,1 ; 1,6], p=0,025).

Aucune différence liée aux caractéristiques des patients n'a été observée (âge, sexe, pays, historique d'exacerbations).

L'intervalle de confiance étant situé au-dessus de 0, il était possible de conclure à une supériorité de FF/VI versus CSI/LABA sur la variation du score ACT à 12 semaines.

Critères de jugement secondaires

- **variation du score ACT par rapport à l'inclusion à 24 semaines** : la non infériorité de FF/VI versus CSI/LABA sur le contrôle de l'asthme a été maintenue à 24 semaines, mais la supériorité n'a pas été démontrée (score ACT amélioré de 4 points dans le bras FF/VI versus 3,6 points dans le bras CSI/LABA ; IC 95% [-0,3 ; 1,1], p=0,224 ; population ITT) ;
- **variation du score ACT versus FP/S (SERETIDE) et BUD/F (SYMBICORT)** : la non-infériorité de FF/VI versus FP/S et versus BUD/F a été démontrée à 12 semaines (0,6 [-0,3 ; 1,4] p=0,180 et 1,0 [0,1 ; 1,9] p=0,022 respectivement) et à 24 semaines (0,4 [-0,5 ; 1,2] p=0,384 et 0,5 [-0,3 ; 1,4] p=0,224 respectivement). FF/VI a également démontré sa supériorité versus BUD/F sur la variation du score ACT à la semaine 12 (p=0,022) ;
- **pourcentage de patients utilisant correctement le dispositif (défini comme ne réalisant aucune erreur critique ou non-critique) à la semaine 12 et à la semaine 24** : plus de 90 % des sujets utilisaient leurs inhalateurs correctement à la semaine 12 et 24 dans les deux bras de traitement FF/VI et CSI/LABA. Les rapports des probabilités d'utiliser correctement les dispositifs d'inhalation dans le bras de traitement FF/VI par rapport au bras de traitement CSI/LABA étaient non statistiquement significatifs (OR 1,11 ; IC 95% [0,47 ; 2,62], p=0,820 à 12 semaines et OR 1,41 ; IC 95% [0,43 ; 4,60], p=0,566 à 24 semaines).
- **répondeurs au score AQLQ(S) (Asthma Quality of Life Questionnaire) à la semaine 24** : il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les bras de traitement sur le pourcentage de répondeurs au score AQLQ (60 % dans le bras FF/VI et de 63 % dans le bras CSI/LABA, correspondant à un OR 0,90 ; (IC 95% [0,57 ; 1,42], p=0,639)

9.1.2 Etude chez des patients déjà contrôlés par une association CSI/LABA (étude 201378 ; N= 1522 patients)

9.1.2.1 Méthodologie

| | |
|------------------------|---|
| Référence | Bernstein, D. et al. J of Asthma 2017. "Once-daily fluticasone furoate/vilanterol versus twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in patients with asthma well controlled on ICS/LABA." J Asthma: 0. |
| Type de l'étude | Etude de non infériorité multicentrique, randomisée, en double aveugle, double placebo, en groupes parallèles d'une durée de 24 semaines. |

| | |
|--|--|
| Objectif de l'étude | Démontrer la non-infériorité de FF/VI 100/25 en une prise par jour versus FP/S 250/50 en 2 prises par jour chez les adultes et les adolescents ≥ 12 ans avec un asthme persistant déjà contrôlé sous CSI/LABA en 2 prises par jour. |
| Critères de sélection | Principaux critères d'inclusion : patients ≥ 12 ans, avec un asthme diagnostiqué depuis au moins 12 semaines, VEMS $\geq 80\%$ de la valeur théorique, traité par CSI+LABA, en association fixe ou libre (équivalent à FP/S 250/50 en 2 prises par jour), pendant au moins 12 semaines avant la visite 1 |
| Cadre et lieu de l'étude | L'étude a été menée dans 157 centres : 95 centres UE et 62 hors UE |
| Produits étudiés | <ul style="list-style-type: none"> • FF/VI 100/25 en une prise par jour, le soir (n=504) • FP/S 250/50 en deux prises par jour, matin et soir (n=501) • FP 250 en deux prises par jour, matin et soir (n=499) \rightarrow bras de validation interne de l'essai |
| Critères de jugement | <p>Critère de jugement principal : variation à 24 semaines du VEMS du soir par rapport à l'inclusion.</p> <p>Principaux critères secondaires : % de périodes de 24 heures sans recours au traitement de secours, % de périodes de 24 heures sans symptôme, pourcentage de sujets contrôlés (ayant un score d'ACT ≥ 20)</p> |
| Méthode d'analyse des résultats | La variation du VEMS du soir par rapport à l'inclusion à la semaine 24 a été analysée dans les populations en ITT et en PP en utilisant un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) sans imputation des données manquantes. La borne de non-infériorité était fixée à 100 ml. Pour les tests de supériorité, une procédure hiérarchique descendante a été appliquée pour la comparaison FF/VI vs FP dans l'ordre suivant : VEMS du soir ; périodes de 24h sans recours au traitement de secours, périodes de 24h sans symptôme, DEP du matin, % de sujets contrôlés, DEP du soir.. L'évaluation de chaque critère dépend de la significativité ($\alpha 0,05$) du critère précédent dans la hiérarchie. |

9.1.2.2 Résultats

Caractéristiques des patients

Au total, 1 522 patients ont été randomisés. La majorité des sujets a terminé l'étude (1399 sujets, 93%), le pourcentage de sortie était similaire dans les 3 groupes de traitement.

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux bras de traitement. L'âge moyen était de 43,5 ans (ET 16,0) et il y avait 64 % de femmes. L'ancienneté du diagnostic d'asthme était en moyenne de 15 ans (ET 12,3). La majorité des patients (84 %) n'avait eu aucune exacerbation dans l'année précédant la randomisation. Les traitements utilisés le plus fréquemment avant l'entrée dans l'étude étaient : salbutamol (75 % à 76 %), propionate de fluticasone (66 % à 68 %) et propionate de fluticasone + xinafoate de salmétérol (47 % à 51 %).

Critère de jugement principal (variation par rapport à l'inclusion du VEMS résiduel du soir à la semaine 24)

A 24 semaines, FF/VI a amélioré le VEMS résiduel (pré-dose) du soir de 19 ml (IC 95% [-11 ; 49]) par rapport à FP/S pour la population ITT, et de 6 ml (IC 95 % [- 27 ; 40]) pour la population PP.

La non infériorité de FF/VI 100/25 vs FP/S 250/50 a été démontrée à la semaine 24 pour les deux populations, la borne inférieure de l'IC de 95 % pour le VEMS résiduel (pré-dose) du soir étant plus élevée que la borne de non-infériorité prédéfinie de -100 ml.

Critères de jugement secondaires

Pour l'ensemble des critères secondaires, les effets de FF/VI étaient comparables à ceux de FP/SAL avec des différences non statistiquement significatives : % de périodes de 24h sans recours aux traitements de secours, % de périodes de 24h sans symptômes, variation par rapport à l'inclusion du score ACT, % de patients répondeurs au score AQLQ.

9.1.3 Etude d'efficacité « en vie réelle » (SLS asthme ; N= 4233 patients).

9.1.3.1 Méthodologie

| | |
|--|--|
| Référence | Woodcock A. and Investigators Salford Lung Study. Lancet 2017, 390: 2247-55. 'Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial'. |
| Type de l'étude | Etude prospective, contrôlée, randomisée, en ouvert en condition réelle d'utilisation d'une durée de 12 mois |
| Objectif de l'étude | Comparer l'efficacité en conditions réelles d'utilisation (effectiveness) de FF/VI en poudre pour inhalation (FF 100µg/VI 25µg ou FF 200µg/VI 25µg) aux traitements de fond usuels de l'asthme sur 12 mois dans une large population de sujets asthmatiques suivis en médecine générale. |
| Critères de sélection | Principaux critères d'inclusion : patients ayant un diagnostic d'asthme, un traitement de fond par des CSI avec ou sans LABA pendant au moins 4 semaines avant la visite de randomisation, symptomatiques non contrôlés pendant une semaine avant la randomisation |
| Cadre et lieu de l'étude | 74 centres ambulatoires de médecine générale dans la ville de Salford et la région du Sud de Manchester (UK) |
| Produits étudiés | <ul style="list-style-type: none">• Bras 1 : furoate de fluticasone (FF)/vilanterol (VI) en poudre pour inhalation (FF 100/VI 25µg ou FF 200/VI 25µg)• Bras 2 : traitements de fond usuels de l'asthme comprenant soit un CSI seul, soit associé à un LABA (hors Relvar). Pendant la période du traitement d'un an les investigateurs pouvaient ajuster le traitement des patients : l'augmenter, le diminuer, passer à un autre traitement. Les patients du bras FF/VI pouvaient passer au bras de traitements usuels, sur décision de l'investigateur. Les patients du bras traitements usuels ne pouvaient pas passer au bras FF/VI. |
| Critère de jugement principal | % de patients avec un score ACT ≥ 20 à la semaine 24 ou une augmentation de 3 points de l'ACT par rapport à l'inclusion |
| Principaux critères de jugement secondaires | Recours aux soins médicaux liés à l'asthme, taux annuel moyen d'exacerbation sévère d'asthme, nombre d'inhalateurs de salbutamol, traitement de secours, utilisés pendant l'étude, pourcentage de sujets qui ont eu une augmentation par rapport à l'inclusion $\geq 0,5$ point du score AQLQ(S) total à la semaine 52. |
| Méthode d'analyse des résultats | Deux analyses de populations ont été effectuées dans cette étude : une analyse en intention de traiter (ITT) et une analyse principale d'efficacité (PEA) qui a inclus tous les sujets de la population ITT ayant un score ACT total < 20 à la visite de randomisation. |

9.1.3.2 Résultats

Caractéristiques des patients

Au total, 4 233 sujets ont été randomisés et inclus dans l'analyse en ITT (2119 dans le bras traitements usuels et 2114 dans le bras FF/VI). Parmi eux, 3 026 patients (71 %) avaient un score ACT < 20 et ont été inclus dans l'analyse principale. Les groupes de traitement étaient comparables à l'entrée dans l'étude. L'âge moyen était de 50 ans et il y avait 59 % de femmes. Une majorité de patients avaient un asthme ancien (86 et 87 % avec un diagnostic d'asthme ≥ 5 ans) et des symptômes diurnes au moins deux fois par semaine (90 et 91 %). Près d'un tiers des patients avaient un historique d'exacerbations sévères dans l'année précédente.

Avant la randomisation, 36 % des patients recevait un CSI en monothérapie, 64 % un CSI/LABA. La majorité des sujets dans les deux bras de traitement est restée sous le traitement initial de randomisation pour toute la durée de l'étude : 78% dans le bras FF/VI et 82% dans le bras traitements usuels.

Dans le bras FF/VI, 1397 sujets (66 %) ont reçu au moins une prescription de FF/VI 100/25 mg, et 811 sujets (38 %) ont reçu au moins une prescription de FF/VI 200/25 mg. Une proportion similaire de sujets dans le bras FF/VI (20 %) et dans le bras de traitements usuels (18 %) ont eu au moins une modification du traitement⁴.

⁴ changement de classe de médicament / de médicament ou de bras de traitement ; changement de dose ou de fréquence d'administration

Critère de jugement principal (% de sujets répondeurs définis par un score ACT total \geq 20 ou une variation par rapport à l'inclusion de \geq 3 points à la semaine 24)

Le pourcentage de sujets répondeurs était de 71 % dans le bras FF/VI contre 56 % dans le bras traitements usuels à 24 semaines (OR 2,0 ; IC 95% [1,70 ; 2,34], $p < 0,001$, population PEA).

Le résultat dans la population ITT était cohérent avec le résultat dans la population PEA

Critères de jugement secondaires

- il n'a pas été observé de différence entre les bras de traitement concernant le taux d'exacerbations d'asthme et le recours aux soins médicaux liés à l'asthme ;
- le nombre moyen d'inhalateurs de salbutamol prescrits par sujet était inférieur dans le bras FF/VI (7,2) comparé au bras traitements usuels (8,0), différence moyenne (en MMC) de -0,8, statistiquement significative (IC 95% : [-1,1 ; -0,5], $p < 0,001$) ;
- le pourcentage de patients répondeurs au score AQLQ définis comme ayant eu une augmentation $> 0,5$ point par rapport à l'inclusion était plus important dans le bras FF/VI (55 %) comparé au bras de traitements usuels (43 %) à la semaine 52 (OR 1,79 ; IC 95 % [1,55 ; 2,06], $p < 0,001$).

09.2 Effets indésirables

9.2.1 Données du RCP

Au cours du développement clinique de RELVAR ELLIPTA, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le furoate de fluticasone et vilanterol étaient les céphalées et les rhinopharyngites. À l'exception de la pneumonie et des fractures, le profil de tolérance était semblable chez les patients souffrant d'asthme et de BPCO.

9.2.2 Données issues des trois nouvelles études cliniques

Les effets indésirables rapportés dans les trois études cliniques déposées au dossier sont cohérents avec le profil de tolérance connu de RELVAR ELLIPTA.

09.3 Résumé & discussion

9.3.1 Efficacité

Sur la base des études présentées lors de la première demande de remboursement dans l'asthme, la commission de la Transparence avait conclu que l'intérêt clinique d'associer le vilanterol au furoate de fluticasone n'était pas démontré versus furoate de fluticasone et était limité versus propionate de fluticasone.

Trois nouvelles études ont évalué l'efficacité de RELVAR ELLIPTA en traitement de fond de l'asthme :

- Dans l'étude FREGATE - HZA 116492, chez des adultes atteints d'un asthme persistant non contrôlé par un CSI seul (N= 423 patients), FF/VI a été non inférieur à deux associations fixes CSI/LABA en deux prises par jour (propionate de fluticasone /salmeterol [SERETIDE DISKUS], budesonide/formoterol [SYMBICORT TURBUHALER]) sur l'amélioration du contrôle de l'asthme (score ACT) à 12 semaines (différence statistiquement significative de 0,8 points, IC 95% [0,1 ; 1,5], p=0,033). Il était également possible de conclure à la supériorité statistique de FF/VI comparativement au groupe CSI/LABA et à BUD/F à 12 semaines. La non-infériorité était maintenue à 24 semaines mais la supériorité n'a pas été atteinte ;
- Dans l'étude 201378, chez des adultes et adolescents asthmatiques déjà contrôlés par une association fixe ou libre de CSI + LABA (N= 1 522 patients), la non infériorité de FF/VI 100/25 vs FP/S 250/50 a été démontrée à la semaine 24 pour les populations PP et ITT, la borne inférieure de l'IC de 95 % pour le VEMS résiduel (pré-dose) du soir étant plus élevée que la borne de non-infériorité prédéfinie de -100 ml (FF/VI a amélioré le VEMS résiduel (pré-dose) du soir de 19 ml (IC 95% [11 ; 49]) par rapport à FP/S pour la population ITT, et de 6 ml (IC 95 % - 27 ; 40) pour la population PP ;
- Dans l'étude SLS évaluant l'efficacité en conditions réelles d'utilisation de RELVAR ELLIPTA par rapport aux traitements usuels laissés au choix de l'investigateur, les patients ayant un score ACT <20 à l'inclusion traités par RELVAR ELLIPTA avaient 2 fois plus de chance d'améliorer le contrôle de leur asthme que ceux du groupe traitements usuels (FF/VI : 71% de répondants versus traitements usuels : 56% (OR 2,00 ; IC 95% [1,70 ; 2,34] ; p<0,001).

Le profil d'effets indésirables de RELVAR ELLIPTA est connu. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le furoate de fluticasone et vilanterol sont les céphalées et les rhinopharyngites. Aucun effet inattendu n'a identifié au cours des trois nouvelles études cliniques.

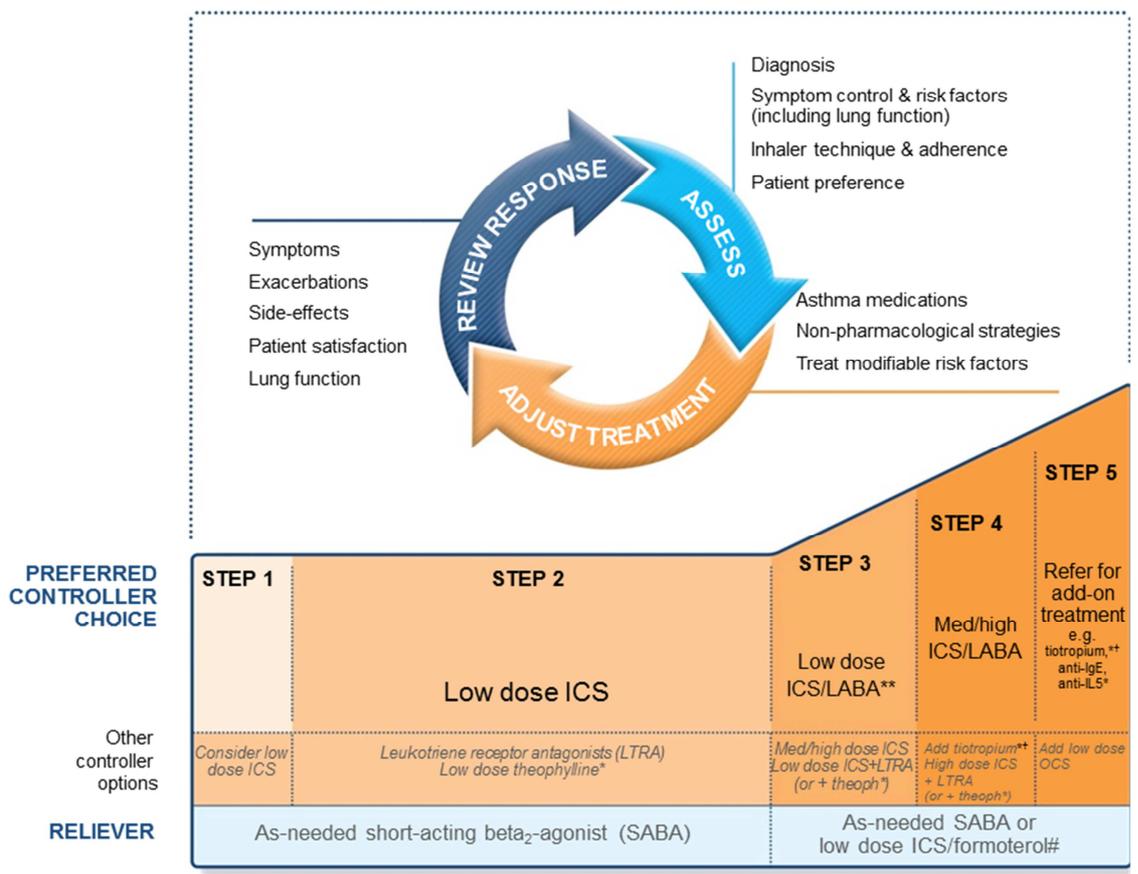
L'objectif principal de la prise en charge pharmacologique de l'asthme chez les adultes et les adolescents réside dans le maintien durable d'un contrôle de la maladie, incluant la réduction des symptômes, la prévention des crises d'asthme et les exacerbations, la limitation des effets secondaires dus aux traitements pharmacologiques et la réduction des limitations dans la vie quotidienne.

Le traitement de l'asthme repose principalement sur deux types de médicaments :

- les traitements de la crise : les bronchodilatateurs bêta-2 agonistes inhalés de courte durée d'action, les SABA ;
- les traitements de fond : les corticostéroïdes inhalés (CSI) en monothérapie ou en association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA), les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (montélukast), la théophylline à libération prolongée et pour les formes d'asthme les plus sévères, la corticothérapie orale et biothérapies.

Le traitement de fond repose sur une approche par palier avec escalade thérapeutique en cas de non-contrôle ou de contrôle partiel de l'asthme^{5,6}. La stratégie d'adaptation des traitements définie par le GINA est synthétisée dans la figure 1.

Figure 1. Stratégie thérapeutique de l'asthme (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2017*)



⁵ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2017.

⁶ Updated guidelines (2015) for management and monitoring of asthmatic patients. Revue des Maladies Respiratoires (2016) 33, 279—325

Place de RELVAR ELLIPTA dans la stratégie thérapeutique :

RELVAR ELLIPTA, association fixe d'un corticoïde inhalé (CSI), le furoate de fluticasone et d'un agoniste bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA), le vilanterol est une alternative aux autres associations fixes CSI/LABA indiquées dans le traitement continu de l'asthme. RELVAR ELLIPTA est un traitement de seconde intention indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, dans les situations où l'utilisation d'un médicament associant un corticoïde par voie inhalée et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

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

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'asthme entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.
- ▶ RELVAR ELLIPTA entre dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de l'asthme persistant.
- ▶ RELVAR ELLIPTA est une association fixe d'un corticoïde inhalé (CSI), le furoate de fluticasone et d'un agoniste bêta-2 adrénergique de longue durée d'action (LABA), le vilanterol. Cette association fixe a démontré sa non-infériorité par rapport à deux associations fixes CSI/LABA sur le contrôle de l'asthme et la fonction pulmonaire notamment. Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Les alternatives thérapeutiques représentées par les associations libres et fixes de CSI et de LABA sont nombreuses.
 - ▶ Intérêt de santé publique :
Compte tenu :
 - du besoin médical couvert par les autres associations fixes CSI/LABA,
 - de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie des patients,
 - de l'absence d'impact attendu sur l'organisation du système de soins,RELVAR ELLIPTA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RELVAR ELLIPTA est important en traitement continu de l'asthme chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, dans les situations où l'utilisation d'un médicament associant un corticoïde par voie inhalée et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- Chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta2-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée "à la demande".
- 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.

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 : 65 %**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte la démonstration de la non-infériorité de RELVAR ELLIPTA comparativement aux associations fixes SERETIDE et SYMBICORT, la Commission considère que RELVAR ELLIPTA est une alternative aux autres associations fixes CSI/LABA qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement continu de l'asthme.

011.3 Population cible

Une étude réalisée à partir de l'Enquête Santé et Protection Sociale (ESPS) de 2006 par l'IRDES a estimé la prévalence de l'asthme en population générale entre 5,0 % et 6,7 %, soit rapporté 2,9 à 3,8 millions d'adultes et adolescents asthmatiques. Dans cette même étude, 7,8 % des patients asthmatiques utilisaient un traitement de palier 3 et 9,5 % un traitement de palier 4 et 5. Ainsi, 495 000 à 665 000 patients utiliseraient actuellement une association d'un CSI à un LABA en traitement continu de l'asthme.

Au total, la population cible susceptible de bénéficier de RELVAR ELLIPTA est comprise entre 495 000 et 665 000.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.