



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 23 MARS 2022

*budésonide, fumarate de formotérol dihydraté*  
**DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg et 320/9 µg, poudre pour inhalation**

**Extension d'indication**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'extension d'indication pédiatrique à savoir chez les adolescents (12 ans et plus) dans le traitement continu de l'asthme, lorsque l'administration d'une association (corticostéroïde inhalé et agoniste  $\beta$ 2-adrénergique à longue durée d'action) est justifiée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et la prise d'agonistes  $\beta$ 2-adrénergiques à courte durée d'action « à la demande » ;

ou

- chez les patients qui sont déjà suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes  $\beta$ 2-adrénergiques à longue durée d'action.

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport aux spécialités de référence SYMBICORT TURBUHALER (budésonide, fumarate de formotérol dihydraté).

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités des spécialités DUORESP SPIROMAX (budésonide, fumarate de formotérol dihydraté), poudre pour inhalation aux dosages de 160/4,5 µg et de 320/9 µg. Le dosage 320/9 µg est réservé au traitement de fond de l'asthme persistant alors que le dosage 160/4,5 µg peut être utilisé en traitement de fond de l'asthme et en traitement de secours "à la demande" (cf. rubrique Posologie du RCP).

Les spécialités DUORESP SPIROMAX (budésonide, fumarate de formotérol dihydraté) ont obtenu leur AMM dans cette extension d'indication le 21 mai 2021.

Pour rappel, dans son avis du 4 mars 2015<sup>1</sup>, la Commission a octroyé à DUORESP SPIROMAX (budésonide, fumarate de formotérol dihydraté) un service médical rendu important dans la population adulte dans le traitement continu de l'asthme, lorsque l'administration d'une association corticostéroïde inhalé et agoniste β2-adrénergique à longue durée d'action est justifiée.

Les spécialités DUORESP SPIROMAX (budésonide, fumarate de formotérol dihydraté), poudre pour inhalation aux dosages de 160/4,5 µg et de 320/9 µg, sont des hybrides des spécialités de référence SYMBICORT TURBUHALER (budésonide, fumarate de formotérol dihydraté), poudre pour inhalation aux dosages de 200/6 µg et de 400/12 µg. Le libellé de l'indication de chaque dosage de DUORESP SPIROMAX est identique à celui de chaque dosage de SYMBICORT TURBUHALER. La bioéquivalence entre chacun des dosages de DUORESP SPIROMAX et SYMBICORT TURBUHALER a été démontrée par des études pharmacocinétiques.

Pour rappel, dans son avis du 9 mai 2001<sup>2</sup>, la Commission a octroyé aux spécialités de référence SYMBICORT TURBUHALER (budésonide, fumarate de formotérol dihydraté) 200/6 µg et 400/12 µg un service médical rendu important chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans dans le traitement continu de l'asthme, lorsque l'administration d'une association corticostéroïde inhalé et agoniste β2-adrénergique à longue durée d'action est justifiée.

## 02 INDICATION(S)

---

### « Asthme »

**DUORESP® SPIROMAX® est indiqué chez les adultes et les adolescents (12 ans et plus) dans le traitement continu de l'asthme, lorsque l'administration d'une association (corticostéroïde inhalé et agoniste β<sub>2</sub>-adrénergique à longue durée d'action) est justifiée :**

- **chez les patients insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et la prise d'agonistes β<sub>2</sub>-adrénergiques à courte durée d'action « à la demande ».**
- ou
- **chez les patients qui sont déjà suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes β<sub>2</sub>-adrénergiques à longue durée d'action.**

### BPCO

DUORESP® SPIROMAX® est indiqué chez les adultes, à partir de 18 ans, dans le traitement symptomatique de la BPCO associée à un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS)

---

<sup>1</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence de DUORESP SPIROMAX. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2027368/fr/duoresp-spiromax-fumarate-de-formoterol-dihydrate-budesonide](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2027368/fr/duoresp-spiromax-fumarate-de-formoterol-dihydrate-budesonide)

<sup>2</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence de SYMBICORT TURBUHALER. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_399078/fr/symbicort-turbuhaler-100/6-g/dose-poudre-pour-inhalation-symbicort-turbuhaler-200/6-g/dose-poudre-pour-inhalation-120-doses](https://www.has-sante.fr/jcms/c_399078/fr/symbicort-turbuhaler-100/6-g/dose-poudre-pour-inhalation-symbicort-turbuhaler-200/6-g/dose-poudre-pour-inhalation-120-doses)

(mesuré après administration d'un bronchodilatateur) < 70 % 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. »

## 03 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Dans cette indication, les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de DUORESP SPIROMAX (budésonide, fumarate de formotérol dihydraté) sont les médicaments ou tout autre thérapeutique non médicamenteuse pouvant être proposés chez les adolescents âgés de 12 ans et plus dans le traitement continu de l'asthme lorsque l'administration d'une association corticoïde inhalé et agoniste  $\beta_2$ -adrénergique à longue durée d'action est justifiée :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par des corticoïdes inhalés et la prise d'agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques à courte durée d'action « à la demande » ;

ou

- chez les patients qui sont déjà suffisamment contrôlés par des corticoïdes inhalés et des agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques à longue durée d'action.

### 03.1 Médicaments

Il s'agit des autres associations fixes d'un corticoïde inhalé et d'un agoniste  $\beta_2$ -adrénergique à longue durée d'action ayant la même indication dans le traitement de l'asthme chez les adolescents âgés de 12 ans et plus :

- Budésonide / formotérol :
  - o SYMBICORT TURBUHALER (100  $\mu$ g/6  $\mu$ g, 200  $\mu$ g/6  $\mu$ g et 400  $\mu$ g/12  $\mu$ g)
  - o SYMBICORT RAPIHALER (100  $\mu$ g /3  $\mu$ g)
  - o GIBITER EASYHALER (160/4,5 $\mu$ g et 320/9  $\mu$ g), poudre pour inhalation
- Fluticasone / formotérol :
  - o FLUTIFORM (50  $\mu$ g/5  $\mu$ g, 125  $\mu$ g/5  $\mu$ g et 250  $\mu$ g/10  $\mu$ g)
- Fluticasone / salmétérol :
  - o SERETIDE (50  $\mu$ g/25  $\mu$ g, 125  $\mu$ g/25  $\mu$ g et 250  $\mu$ g/25  $\mu$ g) et ses génériques (125  $\mu$ g/25  $\mu$ g et 250  $\mu$ g/25  $\mu$ g)
  - o SERETIDE DISKUS (100  $\mu$ g/50  $\mu$ g, 250  $\mu$ g/50  $\mu$ g et 500  $\mu$ g/50  $\mu$ g)
  - o SALFLUAIR EASYHALER (250/50  $\mu$ g et 500/50  $\mu$ g), poudre pour inhalation
- Fluticasone / vilantérol :
  - o RELVAR ELLIPTA / REVINTY ELLIPTA (92  $\mu$ g/22  $\mu$ g et 184  $\mu$ g/22  $\mu$ g)
- Mométasone/ indacatérol :
  - o ATECTURA BREEZHALER (125  $\mu$ g/62,5  $\mu$ g et 125  $\mu$ g/127,5  $\mu$ g et 125  $\mu$ g/260  $\mu$ g)

Ce médicament a un champ d'indication plus restreint que celui des autres associations corticoïde inhalé (CSI) / agoniste  $\beta_2$ -adrénergique à longue durée d'action (LABA) : ATECTURA BREEZHALER (furoate de mométasone/ acétate d'indacatérol) est indiqué uniquement chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus insuffisamment contrôlés par la prise d'un corticoïde inhalé (CSI) et d'un agoniste  $\beta_2$ -adrénergique à courte durée d'action (SABA). Les autres associations CSI / LABA sont de même indiquées chez les patients insuffisamment contrôlés par la prise d'un CSI et d'un SABA, mais également chez les patients contrôlés par l'administration d'un CSI et d'un LABA.

L'ensemble des spécialités ci-dessus a un SMR important dans le traitement de l'asthme.

### 03.2 Compareteurs non médicamenteux

Il n'y a pas de traitement non médicamenteux permettant le traitement continu de l'asthme lorsque l'administration d'une association corticostéroïde inhalé et agoniste  $\beta_2$ -adrénergique à longue durée d'action est justifiée chez les adolescents âgés de 12 ans et plus.

## ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de DUORESP SPIROMAX (budésonide, fumarate de formotérol dihydraté) chez les adolescents âgés de 12 ans et plus dans le traitement continu de l'asthme lorsque l'administration d'une association corticoïde inhalé et agoniste  $\beta$ 2-adrénergique à longue durée d'action est justifiée sont les autres associations fixes de corticoïde inhalé et d'agoniste  $\beta$ 2-adrénergique à longue durée d'action ayant la même indication dans le traitement de l'asthme et ayant l'AMM chez les adolescents âgés de 12 ans et plus.

## 04 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

DUORESP SPIROMAX (budésonide, fumarate de formotérol dihydraté) a les mêmes principes actifs que SYMBICORT TURBUHALER (budésonide, fumarate de formotérol dihydraté), son dossier de demande d'AMM était un dossier « hybride » selon l'article 10(3) de la directive Européenne 2001/83/CE et en conformité avec la ligne directrice sur les produits inhalés CHPMP/EWP/4151/00 Rev. 1.

La bioéquivalence pharmacocinétique a été démontrée chez des volontaires sains entre DUORESP SPIROMAX 160/4,5  $\mu$ g et SYMBICORT TURBUHALER 200/6  $\mu$ g d'une part (étude BFS-BE-108), et entre DUORESP SPIROMAX 320/9  $\mu$ g et de SYMBICORT TURBUHALER 400/12  $\mu$ g, d'autre part (étude BFS-BE-109). Les doses de principes actifs délivrées à la sortie de l'embout buccal sont similaires pour les deux spécialités : 160  $\mu$ g de budésonide et 4,5  $\mu$ g de fumarate de formotérol dihydraté pour DUORESP SPIROMAX 160/4,5  $\mu$ g et SYMBICORT TURBUHALER 200/6  $\mu$ g et 320  $\mu$ g de budésonide et 9  $\mu$ g de fumarate de formotérol dihydraté pour DUORESP SPIROMAX 320/9  $\mu$ g et SYMBICORT TURBUHALER 400/12  $\mu$ g.

Une étude a comparé les caractéristiques d'inhalation (débit inspiratoire de pointe et autres paramètres d'inhalation) entre les dispositifs d'inhalation SPIROMAX et TURBUHALER chez des enfants et des adolescents asthmatiques (6-17 ans), des adultes asthmatiques (18-45 ans), des adultes ayant une BPCO (> 50 ans) et des volontaires sains (18-45 ans). Les données de l'étude indiquent que quels que soient l'âge et la sévérité de la maladie sous-jacente, les enfants, les adolescents et les adultes asthmatiques, ainsi que les patients atteints d'une BPCO, ont été capables de générer un débit inspiratoire suffisant avec SPIROMAX, similaire à celui obtenu avec TURBUHALER.

La demande d'extension d'indication de DUORESP SPIROMAX (budésonide, fumarate de formotérol dihydraté) chez les adolescents âgés de 12 ans et plus dans le traitement continu de l'asthme lorsque l'administration d'une association corticoïde inhalé et agoniste  $\beta$ 2-adrénergique à longue durée d'action est justifiée repose sur les résultats de l'étude de phase IIIb (BFS-AS-306 « ASSET »), de non-infériorité *versus* SYMBICORT TURBUHALER (budésonide, fumarate de formotérol dihydraté), randomisée, en double aveugle, multicentrique, conduite pendant 12 semaines chez 605 patients âgés d'au moins 12 ans atteints d'asthme persistant. Cette étude ayant été analysée par la Commission dans son premier avis du 4 mars 2015<sup>3</sup>, les résultats seront brièvement rappelés et les données relatives à la population adolescente incluse (12-17 ans) sont ajoutées dans le présent avis. Par ailleurs le laboratoire a fourni les résultats d'une analyse post hoc qui a inclus 6 études cliniques randomisées en double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association budésonide/formotérol en traitement de fond continu et de soulagement des symptômes de l'asthme dans un sous-groupe constitué de 1 847 adolescents âgés de 12 à 17 ans. Les résultats de cette analyse ne permettent pas de conclure sur l'efficacité et la tolérance de DUORESP SPIROMAX (budésonide, fumarate de formotérol dihydraté) car il s'agit de données post hoc issues d'une analyse groupée d'études qui diffèrent en termes de critères d'inclusion, de posologie, de durée de traitement et de critères de jugement évalués.

---

<sup>3</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence de DUORESP SPIROMAX. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2027368/fr/duoresp-spiromax-fumarate-de-formoterol-dihydrate-budesonide](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2027368/fr/duoresp-spiromax-fumarate-de-formoterol-dihydrate-budesonide)

À noter que l'EMA a validé l'extrapolation de l'efficacité de DUORESP SPIROMAX (budésonide, fumarate de formotérol dihydraté) dans la population adulte à la population adolescente (12 ans et plus) sur la base des résultats de l'étude ASSET et de l'analyse post-hoc et sur la base des recommandations du *Global Initiative for Asthma* (GINA 2021) qui mentionnent que les recommandations thérapeutiques dans la prise en charge de l'asthme sont similaires chez les adultes et chez les adolescents de plus de 12 ans<sup>4</sup>.

### Étude ASSET

Cette étude de phase III de non-infériorité, randomisée, en double aveugle avec double placebo, a comparé pendant 12 semaines DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg (budésonide, fumarate de formotérol dihydraté) par rapport à SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg (budésonide, fumarate de formotérol dihydraté) chez 605 patients âgés d'au moins 12 ans ayant un asthme persistant. Les traitements ont été pris à la posologie de 2 inhalations 2 fois par jour (matin et soir).

Un total de 605 patients a été randomisé dont 303 dans le groupe DUORESP SPIROMAX et 302 dans le groupe SYMBICORT TURBUHALER.

La population *per protocole* a comporté 573 patients :

- 289 dans le groupe DUORESP SPIROMAX dont 17 adolescents âgés de 12 à 17 ans ;
- 284 dans le groupe SYMBICORT TURBUHALER dont 20 adolescents âgés de 12 ans à 17 ans.

La non-infériorité de DUORESP SPIROMAX par rapport à SYMBICORT TURBUHALER a été évaluée dans la population *per protocole* sur la variation hebdomadaire moyenne du débit expiratoire de pointe (DEP) résiduel mesuré 2 fois le matin avant l'inhalation de la première dose des médicaments à la semaine 12 par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal). Il pouvait être conclu à la non-infériorité si la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % de la différence entre les traitements était supérieure à -15 L/min.

Après 12 semaines de traitement, le DEP résiduel du matin a augmenté de 18,834 L/min dans le groupe DUORESP SPIROMAX et de 21,796 L/min dans le groupe SYMBICORT TURBUHALER soit une différence de -2,957 L/min, IC95% [-9,02 ; 3,11], dont la limite inférieure est supérieure au seuil de non-infériorité de -15 L/min. Par conséquent, il peut être conclu à la non-infériorité de DUORESP SPIROMAX par rapport à SYMBICORT TURBUHALER en termes de variation du DEP résiduel du matin à la semaine 12 par rapport à l'inclusion.

Dans le sous-groupe des adolescents âgés de 12 à 17 ans, aucun test statistique n'a été mené compte tenu de la faible taille de l'échantillon. La variation hebdomadaire moyenne du DEP matin a été de 37,9 L/min dans le groupe DUORESP SPIROMAX (n=17) et de 23,4 L/min dans le groupe SYMBICORT TURBUHALER (n=20).

En termes de tolérance dans la population adolescente (12 à 17 ans), la proportion de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) était de 3/18 (17 %) dans le groupe DUORESP SPIROMAX et de 11/20 (55 %) dans le groupe SYMBICORT TURBUHALER. Le seul EI considéré comme lié au traitement rapporté dans le sous-groupe des adolescents a été la toux chez un patient traité par DUORESP SPIROMAX. Dans cette étude, aucun EI grave, aucun EI n'ayant entraîné l'arrêt de l'étude et aucun décès n'ont été rapportés dans le sous-groupe des adolescents âgés de 12 à 17 ans.

---

<sup>4</sup> European Medicines Agency. EPAR DUORESP SPIROMAX : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/duoresp-spiromax>

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▮ L'asthme se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation de la qualité de vie. Il peut exceptionnellement engager le pronostic vital.
- ▮ Les spécialités DUORESP SPIROMAX (budésonide, fumarate de formotérol dihydraté) entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité / effets indésirables est important.
- ▮ Les alternatives sont nombreuses.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements de seconde intention dans les asthmes modérés à sévères.

#### **Intérêt de santé publique :**

DUORESP SPIROMAX (budésonide, fumarate de formotérol dihydraté) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à la spécialité de référence SYMBICORT TURBUHALER (budésonide, fumarate de formotérol dihydraté).

La Commission considère que le service médical rendu par DUORESP SPIROMAX (budésonide, fumarate de formotérol dihydraté) est important dans le traitement continu de l'asthme lorsque l'administration d'une association corticoïde inhalé et agoniste  $\beta$ 2-adrénergique à longue durée d'action est justifiée chez les adolescents âgés de 12 ans et plus.

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 le traitement continu de l'asthme lorsque l'administration d'une association corticoïde inhalé et agoniste  $\beta$ 2-adrénergique à longue durée d'action est justifiée chez les adolescents âgés de 12 ans et plus et aux posologies de l'AMM.

- ▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

### 05.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités sont des hybrides qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités de référence.

### 05.3 Population cible

L'introduction de DUORESP SPIROMAX (budésonide, fumarate de formotérol dihydraté) dans la stratégie thérapeutique de l'asthme n'est pas de nature à modifier la population cible des adolescents âgés de 12 ans et plus relevant d'un traitement continu de l'asthme lorsque l'administration d'une association corticoïde inhalé et agoniste  $\beta$ 2-adrénergique à longue durée d'action est justifiée.



## 06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

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

## 07 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 04 février 2022 Date d'examen et d'adoption : 23 mars 2022
<b>Présentations concernées</b>	<u>DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg, poudre pour inhalation</u> Boîte de 1 inhalateur, 120 doses (CIP 34009 278 754 7 2) <u>DUORESP SPIROMAX 320/9 µg, poudre pour inhalation</u> Boîte de 1 inhalateur, 60 doses (CIP 34009 278 755 3 3)
<b>Demandeur</b>	TEVA SANTE
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	<u>AMM initiale</u> 28 avril 2014 (procédure centralisée) <u>Extension d'indication à la population âgée de 12 ans et plus dans l'asthme</u> 21 mai 2021 (procédure centralisée)
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I
<b>Code ATC</b>	R03AK07

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire