



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 février 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 3 septembre 2005 par arrêté du 8 juillet 2005

SEREVENT 25 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé

Boîte de 120 doses (CIP : 334 578-0)

SEREVENT DISKUS 50 microgrammes par dose, poudre pour inhalation

Boîte de 60 doses (CIP : 339 194-6)

GLAXOSMITHKLINE

Salmétérol (xinafoate)

Liste I

Code ATC : R03AC12

Date de l'AMM :

SEREVENT 25 µg par dose : 30 décembre 1991

SEREVENT DISKUS 50 µg par dose : 25 mai 1995

Principal rectificatif d'AMM :

22 août 2003 : modification du libellé de l'indication (BPCO)

Motif de la demande : Renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Salmétérol (xinafoate)

1.2. Indications

« Traitement symptomatique continu de l'asthme :

- chez des patients nécessitant des prises quotidiennes de bêta-2 agonistes à action rapide et de courte durée ;
- et/ou en cas de symptômes nocturnes ;

en association avec un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes inhalés.

Traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

N.B. : le salmétérol n'est pas un traitement de la crise d'asthme. En cas de crise d'asthme, utiliser un bêta-2 mimétique d'action rapide de courte durée par voie inhalée ou en fonction de la gravité par voie injectable.

Traitement symptomatique de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

N.B. : il n'y a pas lieu d'associer systématiquement un corticoïde inhalé à un bronchodilatateur dans le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive. »

Il est précisé pour SEREVENT DISKUS 50 microgrammes par dose, poudre pour inhalation :

« Cette spécialité est particulièrement adaptée aux sujets chez qui il a été mis en évidence une mauvaise synchronisation main/poumon nécessaire pour une utilisation correcte des aérosols doseurs classiques sans chambre d'inhalation. »

1.3. Posologie

➤ **SEREVENT DISKUS 50 µg par dose, poudre pour inhalation :**

« Réserve aux adultes et aux enfants de plus de 4 ans :

● Traitement symptomatique continu de l'asthme :

Dose usuelle : 50 µg matin et soir.

Dose maximale :

chez l'adulte : 100 µg matin et soir (soit 2 doses de 50 µg à inhaler matin et soir),

chez l'enfant de plus de 4 ans : il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation de posologies supérieures à 50 µg deux fois par jour dans cette indication.

● Traitement préventif de l'asthme induit par l'effort :

1 dose de 50 µg 1/2 à 1 heure avant l'effort.

● Traitement symptomatique de la bronchopneumopathie chronique obstructive :

chez l'adulte : 1 dose de 50 µg matin et soir.

➤ **SEREVENT 25 µg par dose, suspension pour inhalation buccale en flacon pressurisé avec valve doseuse :**

Réservé aux adultes et aux enfants de plus de 4 ans :

● Traitement symptomatique continu de l'asthme :

Dose usuelle : 50 µg matin et soir (2 inhalations de 25 µg matin et soir)

Dose maximale :

chez l'adulte : 100 µg matin et soir (4 inhalations de 25 µg matin et soir)

chez l'enfant de plus de 4 ans : il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation de posologies supérieures à 50 µg deux fois par jour dans cette indication.

● Traitement préventif de l'asthme induit par l'effort :

50 µg (2 inhalations de 25 µg) 1/2 à 1 heure avant l'effort.

● Traitement symptomatique de la bronchopneumopathie chronique obstructive :

chez l'adulte : 50 µg matin et soir (2 inhalations de 25 µg matin et soir) »

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Commission du 8 juillet 1992

« Dans le cas d'asthme modéré à sévère, mal équilibré par les corticoïdes inhalés et les bêta-2 courte durée d'action lorsqu'une prévention de l'asthme nocturne ou d'effort est indiquée, le salmétérol constitue un progrès important par rapport aux bêta-2 classiques :

- il favorise alors par sa commodité d'emploi l'observance du traitement dans une indication où cette dernière est tout particulièrement facteur d'efficacité,
- il assure une bonne couverture du nyctémère et la prévention de l'asthme nocturne ;

L'amélioration du service médical rendu est importante, de type II. »

Commission du 6 octobre 1993

Extension des indications à l'enfant : « Globalement, la Commission confirme que le salmétérol constitue une amélioration du service médical rendu importante de type II dans la stratégie du traitement habituel de l'asthme à condition que les indications retenues par l'AMM soient strictement respectées (les asthmes légers ne justifient pas de ce traitement). Le salmétérol permet alors de gagner en efficacité lorsque le traitement de fond par corticoïdes inhalés ne permet pas un contrôle de la symptomatologie notamment nocturne.

De plus, la prévention de l'asthme nocturne est une amélioration d'autant plus importante chez l'enfant que la prévalence est plus grande dans cette population et parce que son retentissement psychologique et social est plus important. »

Commission du 7 mai 1997

Renouvellement d'inscription : « Compte tenu de la nature des indications thérapeutiques de SEREVENT, de son rapport bénéfice/risque et des autres thérapies disponibles (l'autre alternative est le formotérol), le service médical rendu par SEREVENT justifie le maintien de sa prise en charge. »

Commission du 29 mars 2000

« Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications et posologies de l'AMM. »

Commission du 7 avril 2004

Modification du libellé de l'indication : « traitement symptomatique continu des autres bronchopneumopathies obstructives réversibles » devient « traitement symptomatique de la BPCO ».

« La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.

Ces spécialités renferment du salmétérol, un bronchodilatateur de longue durée d'action. Celui-ci améliore de façon modeste la fonction ventilatoire, la dyspnée et la qualité de vie et bénéficie d'une bonne tolérance.

Le rapport efficacité/effets indésirables du salmétérol est moyen.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO et n'ont pas d'impact sur le déclin à long terme de la fonction pulmonaire.

Ces spécialités sont des traitements de première intention chez les patients dont la gêne respiratoire est devenue permanente.

Le traitement par ces spécialités doit être poursuivi uniquement si le patient en ressent un bénéfice.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par ces spécialités est modéré.

Ces spécialités apportent une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique habituelle de prise en charge des patients atteints de BPCO en l'absence de traitement symptomatique continu et une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV), par rapport à l'ipratropium (ATROVENT), en termes de modalités d'emploi (diminution du nombre de prise par jour) permettant une meilleure prise en charge avec conséquence cliniques possibles. »

Commission du 13 avril 2005

« Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications et posologies de l'AMM.

Maintien du SMR important dans les indications de l'asthme et du SMR modéré dans l'indication du traitement symptomatique de la BPCO. »

Commission du 5 juillet 2006

Réévaluation du SMR dans l'indication BPCO :

« La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.

Ces spécialités renferment du salmétérol, un bronchodilatateur de longue durée d'action. Celui-ci améliore de façon modeste la fonction ventilatoire, la dyspnée et la qualité de vie et bénéficie d'une bonne tolérance.

Le rapport efficacité/effets indésirables du salmétérol est moyen.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO et n'ont pas d'impact sur le déclin à long terme de la fonction pulmonaire.

Ces spécialités sont des traitements de première intention chez les patients dont la gêne respiratoire est devenue permanente.

Le traitement par ces spécialités doit être poursuivi uniquement si le patient en ressent un bénéfice.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par ces spécialités est important. »

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2010)

R : Système respiratoire
R03 : Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes.
R03A : Adrénergiques pour inhalation
R03AC : Agonistes sélectifs bêta-2 adrénergiques
R03AC12 : Salmétérol

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments strictement comparables

Bêta-2 agonistes de longue durée d'action sous forme inhalée indiqués dans l'asthme et la BPCO.

Formotérol : FORADIL 12 µg par dose
FORMOAIR 12 µg par dose
ASMELOR NOVOLIZER 12 µg par dose
ATIMOS 12 µg par dose (non commercialisé)
OXIS TURBUHALER 12 µg par dose (non commercialisé)

3.2.2. Médicaments non strictement comparables

- Autres bronchodilatateurs sous forme inhalée indiqués uniquement dans le traitement symptomatique continu de la BPCO :
 - Bronchodilatateur bêta-2 agonistes de longue durée d'action :
Indacatérol : HIROBRIZ BREEZHALER
ONBREZ BREEZHALER (non remboursable à ce jour, avis favorable de la Commission de la transparence du 15 décembre 2010)
OSLIF BREEZHALER
 - Bronchodilatateurs anticholinergiques de longue durée d'action sous forme inhalée :
Tiotropium : SPIRIVA 18 µg
SPIRIVA RESPIMAT 2,5 µg par dose
 - Bronchodilatateurs de courte durée d'action en plusieurs prises par jour :
Ipratropium : ATROVENT 20 µg par dose
Ipratropium + salbutamol : COMBIVENT 100/20 µg par dose
BRONCHODUAL 100/40 µg par dose
 - Associations fixes d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action à un corticoïde indiquées dans l'asthme et la BPCO :
Budésonide + formotérol : SYMBICORT TURBUHALER 200/6 et 400/12 µg par dose
Fluticasone + salmétérol : SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose
- Dans l'indication de la BPCO, ces spécialités sont réservées aux formes sévères avec des antécédents d'exacerbations répétées, et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action.
- Associations fixes d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action à un corticoïde indiquées dans l'asthme uniquement :

Béclométasone + formotérol : FORMODUAL 100/6 µg par dose (non commercialisé)
INNOVAIR 100/6 µg par dose

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres bronchodilatateurs : bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie orale, bêta-2 agonistes et anticholinergiques de courte durée d'action, théophylline et dérivés.

4 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

4.1.1. Asthme

Dans cette indication, le laboratoire a fourni une méta-analyse Cochrane (Chroinin, 2009¹) et 2 études cliniques de non-infériorité (de Blic, 2009² et Grappa, 2009³) ont été fournies. Ces études ont comparé l'addition d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action à un corticoïde inhalé au doublement de la dose du corticoïde inhalé chez des enfants dont l'asthme était insuffisamment contrôlé par un corticoïde inhalé seul.

La méta-analyse de 7 études a montré une supériorité de l'addition d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action à un corticoïde inhalé au doublement de la dose du corticoïde inhalé sur le DEP du matin mais pas sur les exacerbations nécessitant la prise d'un corticoïde oral. Les données sur le VEMS, la consommation de traitement de secours, les symptômes et la qualité de vie étaient trop peu nombreuses pour pouvoir en faire une analyse pertinente.

Dans les deux études cliniques, la non-infériorité puis la supériorité de l'addition d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action à un corticoïde inhalé au doublement de la dose du corticoïde inhalé sur le DEP du matin (critère principal de jugement) ont été démontrées.

4.1.2. BPCO

Le laboratoire a fourni les résultats de l'étude TORCH (Calverley et al, 2007⁴) précédemment évaluée par la Commission de la transparence (avis du 27 mai 2009 relatif à la spécialité SERETIDE DISKUS 500 :50 µg/dose). Les conclusions la Commission étaient les suivantes :

L'étude TORCH a comparé l'association fluticasone/salmétérol 500/50 µg/dose à la fluticasone 500 µg/dose seule, au salmétérol 50 µg/dose seul et au placebo sur un critère de mortalité, toutes causes confondues, chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère (VEMS < 60% de la valeur théorique) et peu ou pas réversible. Aucune exigence n'était requise en ce qui concerne les antécédents d'exacerbations.

¹ Chroinin N et al. Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. Cochrane Database of systematic Reviews 2009, Issue 3. Art.No : CD007949.DOI :10.1002/14651858.CD007949

² De Blic J et al. Salmeterol/fluticasone propionate vs. Double dose fluticasone propionate on lung function and asthma control in children. Padiatr Allergy Immunol 2009;20:763-771

³ Grappa M et al. Add-on salmeterol compared to double dose fluticasone in pediatric asthma : a double-blind, randomized trial (VIAPED). Pediatric pulmonology 2009;44:1132-1142

⁴ Calverley PMA et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2007;356:775-789

Les résultats n'ont pas démontré de supériorité de l'association fluticasone/salmétérol sur la mortalité à 3 ans, toutes causes confondues, par rapport au placebo (critère de jugement principal, RR ajusté vs placebo = 0,825, IC_{95%} = [0,68 ; 1,00], p = 0,052). Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les différents traitements et le placebo ni entre l'association salmétérol/fluticasone et le salmétérol. Un effet favorable de l'association fluticasone/salmétérol par rapport au salmétérol a été observé sur des critères de jugement secondaires : fréquence des exacerbations modérées à sévères (0,46 exacerbation/patient/an avec l'association vs 0,64 avec le salmétérol, RR = 0,708, IC_{95%} = [0,631 ; 0,793], p<0,001) et qualité de vie (sans toutefois atteindre le seuil de pertinence clinique). L'association fluticasone/salmétérol n'a cependant pas été supérieure au salmétérol lorsque les exacerbations sévères seules ont été considérées.

4.2. Effets indésirables/Sécurité

4.2.1. Etudes dans l'asthme

Dans l'indication asthme, le laboratoire a fourni 3 méta-analyses ayant comparé le salmétérol en association à un corticoïde inhalé au même traitement corticoïde inhalé seul en termes d'événements indésirables graves :

- hospitalisation, intubation, décès lié à l'asthme et exacerbations sévères dans l'étude de Bateman (2008)⁵,
- hospitalisation, intubation, décès lié à l'asthme ou non, autres événements indésirables graves dans l'étude de Jaeschke (2008)⁶ et
- décès lié à l'asthme dans l'étude de Weatherall (2010)⁷.

Ces méta-analyses ont été réalisées suite aux résultats de l'étude SMART (« Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial », Nelson, 2006⁸) qui avait par mis en évidence un risque accru de décès dans une population de patients traités salmétérol associé ou non à un corticoïde inhalé.

Cette étude randomisée en double aveugle vs placebo avait inclus 26.355 patients asthmatiques âgés d'au moins 12 ans ayant un traitement antiasthmatique en cours hormis un bêta-2 agoniste de longue durée d'action. La prise de corticoïde inhalé n'était pas obligatoire mais était enregistrée.

Le critère de jugement principal de l'étude était un critère combiné associant le nombre de décès liés à une cause respiratoire et le nombre de détresses respiratoires mettant en jeu le pronostic vital. Le risque relatif pour ce critère principal était de 1,40 (IC_{95%} = [0,91 ; 2,14]).

Les risques relatifs sur les critères secondaires de jugement étaient les suivants :

- critère combiné associant le nombre de décès liés à une cause respiratoire ou le nombre de détresses respiratoires : RR = 1,71 (IC_{95%} = [1,008 ; 2,89]) ;
- nombre de décès liés à une cause respiratoire : RR = 2,16 (IC_{95%} = [1,06 ; 4,41])
- nombre de décès liés à l'asthme : RR = 4,37 (IC_{95%} = [1,25 ; 15,34]) soit un décès pour 700 patients-années.

⁵ Bateman E et al. Meta-analysis : effects of adding salmeterol to inhaled corticosteroids on serious asthma-related events. Ann Intern Med 2008 ;149 :33-42

⁶ Jaeschke R et al. Safety of long-acting β -agonists among patients with asthma using inhaled corticosteroids. Ann J Respir Crit Care Med 2008 ;178 :1009-1016

⁷ Weatherall M et al. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. Thorax 2010 ;65 :39-43

⁸ Nelson HS and the SMART study group. The salmeterol multicenter asthma research trial. Chest 2006 ;129 :15

Métab-analyse de Bateman (2008)

Cette étude avait pour objectif de comparer l'incidence des événements d'asthme sévère (hospitalisation, intubation, décès et exacerbations sévères) chez des patients asthmatiques traités par salmétérol associé un corticoïde inhalé comparativement à ceux traités uniquement par corticoïde inhalé.

L'analyse a porté sur 66 études comparatives, randomisées (n = 20.966), en double aveugle, d'une durée de 1 à 52 semaines (médiane de 12 semaines).

Résultats :

L'âge moyen des patients était de 38 ans. Ils avaient pour la plupart un asthme modéré à sévère. Le pourcentage global d'arrêt de traitement, quelle qu'en soit la cause, était de 14 % dans le groupe traité par l'association salmétérol/corticoïde inhalé et de 17 % dans le groupe traité par corticoïde inhalé.

Hospitalisations liées à l'asthme :

- 35 événements dans le groupe salmétérol/corticoïde inhalé et 34 dans le groupe corticoïde inhalé ;
- aucune hospitalisation rapportée dans 40 études sur 66 ;
- OD = 1,07 (IC_{95%} = [0,66 ; 1,73], p = 0,79)

Intubations liées à l'asthme :

Un seul événement rapporté par un patient traité par l'association salmétérol/béclométasone

Décès liés à l'asthme :

Un seul décès rapporté (anoxie secondaire à l'état asthmatique et pneumothorax) chez un patients traité par l'association salmétérol (50 µg 2 fois/jour) / fluticasone (250 µg 2 fois/jour).

Exacerbations sévères liées à l'asthme nécessitant l'administration de corticoïde par voie générale (analyse de 24 études, n = 7.549) :

Diminution statistiquement significative du risque d'exacerbations sévères avec l'association salmétérol/corticoïde inhalé par rapport au corticoïde inhalé seul de -0,025 (IC_{95%} = [-0,036 ; -0,014], p<0,001) avec un OD de 0,65 (IC_{95%} = [0,54 ; 0,79], p<0,001).

A noter que seules 26 études avaient une durée supérieure à 12 semaines ce qui rend difficile l'interprétation de résultats sur des événements peu fréquents.

Métab-analyse de Jaeschke (2008)

Cette étude avait pour objectif de comparer la tolérance à long terme du salmétérol ou du formotérol en association à un corticoïde inhalé comparativement à un traitement corticoïde inhalé seul. Les critères de jugement étaient les hospitalisations et les intubations n'engageant pas le pronostic vital, les ventilations liées à l'asthme, les décès liés à l'asthme ou non et les événements indésirables graves n'engageant le pronostic vital lié à l'asthme.

L'analyse a porté sur 62 études comparatives, randomisées (n = 16.928 pour les études relatives au salmétérol et n = 12.473 pour celles relatives au formotérol), en double aveugle, en groupes parallèles d'une durée d'au moins 12 semaines des patients asthmatiques âgés d'au moins 12 ans.

Résultats :

Décès liés à l'asthme : 3 décès dans le groupe bêta-2 agoniste de longue durée d'action (pas plus d'un dans une même étude) et aucun dans le groupe corticoïde seul.

Intubations liées à l'asthme n'engageant pas le pronostic vital : 2 intubations dans le groupe bêta-2 agoniste de longue durée d'action (pas plus d'un dans une même étude) et aucun dans le groupe corticoïde seul.

La fréquence des décès liés à l'asthme et les intubations a été trop faible pour établir une relation avec l'administration de bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

Hospitalisations liées à l'asthme :

Pas de différence statistiquement significative entre les bêta-2 agonistes de longue durée d'action en association à un corticoïde inhalé comparativement au corticoïde inhalé seul : OR = 0,74 (IC_{95%} = [0,53 ; 1,03]).

Événements indésirables graves (principalement des hospitalisations) :

Pas de différence statistiquement significative entre les bêta-2 agonistes de longue durée d'action en association à un corticoïde inhalé comparativement au corticoïde inhalé seul : OR = 0,75 (IC_{95%} = [0,54 ; 1,03]).

Décès toutes causes confondues :

Pas de différence statistiquement significative entre les bêta-2 agonistes de longue durée d'action en association à un corticoïde inhalé comparativement au corticoïde inhalé seul : 14 décès dans le groupe bêta-2 agoniste de longue durée d'action et 8 dans le groupe corticoïde inhalé seul soit un OR = 1,26 (IC_{95%} = [0,58 ; 2,74]).

Méta-analyse de Weatherall (2010)

Cette étude avait pour objectif d'évaluer le risque de surmortalité chez les patients asthmatiques traités par salmétérol et l'influence de l'addition d'un corticoïde inhalé sur ce risque.

L'analyse a porté sur l'ensemble des données de tolérance enregistrées sur la base de données de GSK et déposées auprès de la FDA, données issues de toutes les études cliniques comparatives, randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles ou en cross-over soutenues ou menées par GSK et ayant comparé le salmétérol à un traitement de l'asthme ne comprenant pas de bêta-2 agoniste de longue durée d'action. Sur les 263 études identifiées, 215 ont été retenues soit 106.575 patients.

Résultats :

Ensemble des études :

Le nombre de décès lié à l'asthme a été de 28/57.607 patients traités par salmétérol et de 7/48.968 patients traités sans bêta-2 agoniste de longue durée d'action avec un OR de 2,7 (IC_{95%} = [1,4 ; 5,3]). L'OR pour le risque de mortalité toutes causes confondues est de 1,3 (IC_{95%} = [1,4 ; 5,3]).

Études avec le salmétérol utilisé en monothérapie uniquement (54 études, n = 18.395) :

L'OR pour le risque de décès lié à l'asthme a été de 7,3 (IC_{95%} = [1,8 ; 29,4]). Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour le risque de décès toutes causes confondues.

Études dans lesquelles le salmétérol a été administré à des patients ayant reçu un corticoïde inhalé avant le début de l'étude (127 études, n = 48.715) :

L'OR pour le risque de décès lié à l'asthme a été de 2,1 (IC_{95%} = [0,6 ; 7,9]). Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour le risque de décès toutes causes confondues.

Études dans lesquelles le salmétérol a été administré en association à la fluticasone (63 études, n = 22.600) :

Aucun décès lié à l'asthme n'a été rapporté et aucune différence significative n'a été mise en évidence pour le risque de décès toutes causes confondues.

4.2.2. Pharmacovigilance

Suite à l'examen des données de pharmacovigilance issues du PSUR couvrant la période du 1^{er} novembre 2004 au 31 octobre 2008, le RCP a été modifié pour signaler le risque d'hypokaliémie à des doses supérieures aux doses thérapeutiques et d'hypertension.

Par ailleurs, suite aux résultats de l'étude SMART, le RCP a été modifié pour rappeler l'association obligatoire des bêta-2 agonistes de longue durée d'action aux corticoïdes inhalés dans l'asthme.

4.3. **Conclusion**

Dans l'asthme, le laboratoire a fourni une méta-analyse Cochrane et 2 études cliniques de non-infériorité qui ont montré la non-infériorité puis la supériorité sur le DEP du matin de l'addition d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action à un corticoïde inhalé par rapport au doublement de la dose du corticoïde inhalé chez des enfants dont l'asthme était insuffisamment contrôlé par un corticoïde inhalé seul. Dans la méta-analyse, l'analyse de la survenue d'exacerbations nécessitant un corticoïde oral n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les deux stratégies. Ces études confirment l'efficacité du salmétérol et de son association à un corticoïde inhalé comme une alternative au doublement de la dose de corticoïde inhalé.

Dans la BPCO, l'étude TORCH, réalisée chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère (VEMS < 60% de la valeur théorique) peu ou pas réversible, il n'a pas été mis en évidence de supériorité de l'association fluticasone/salmétérol pour réduire la mortalité à 3 ans, toutes causes confondues, par rapport au placebo.). Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les différents traitements et le placebo ni entre l'association salmétérol/fluticasone et le salmétérol. Un effet favorable de l'association fluticasone/salmétérol par rapport au salmétérol a été observé sur des critères jugement secondaires : fréquence des exacerbations modérées à sévères et la qualité de vie (sans toutefois atteindre le seuil de pertinence clinique pour ce critère). Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative sur les exacerbations sévères.

Suite à la mise en évidence dans l'étude SMART d'un risque accru de la mortalité chez les patients asthmatiques traités par salmétérol non associé à un corticoïde inhalé, trois méta-analyses ont été réalisées pour comparer le risque de décès et d'effets indésirables graves liés à l'asthme (intubation, hospitalisation ou exacerbation sévère nécessitant l'administration d'un corticoïde par voie générale) chez des patients asthmatiques traités par salmétérol seul ou par une association salmétérol/corticoïde inhalé. Les résultats de ces études ont montré que l'association d'un corticoïde inhalé au salmétérol permettait de réduire le risque de mortalité et d'effets indésirables graves liés à l'asthme. Sur la base de ces résultats, une mention a été ajoutée dans le RCP pour rappeler que le salmétérol n'est pas un traitement de première intention et qu'il doit toujours être utilisé en association à un corticoïde inhalé.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données DOREMA (IMS-EPPM, cumul mobile annuel novembre 2010), SEREVENT 25 µg par dose a fait l'objet de 99.000 prescriptions et SEREVENT DISKUS 50 µg par dose de 39.000 prescriptions. SEREVENT 25 µg par dose a été majoritairement prescrit dans l'asthme (60 %) et dans les autres maladies pulmonaires obstructives chroniques (27 %). SEREVENT DISKUS 50 µg par dose a été trop peu prescrit pour faire une analyse qualitative des données de prescription.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Dans les indications :

- Traitement symptomatique continu de l'asthme :
 - chez des patients nécessitant des prises quotidiennes de bêta-2 agonistes à action rapide et de courte durée ;
 - et/ou en cas de symptômes nocturnes ;en association avec un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes inhalés.

- Traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

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.

Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement symptomatique de l'obstruction bronchique chez les patients asthmatiques.

Le rapport efficacité/effets indésirables du salmétérol en association avec un corticoïde inhalé, dans ces indications, est important.

Le salmétérol est un traitement bronchodilatateur continu des patients atteints d'asthme modéré à sévère lorsque la corticothérapie inhalée à dose optimale ne permet pas d'obtenir un contrôle acceptable de l'asthme et ce malgré la prise répétée de bêta-2 agonistes de courte durée d'action. Le salmétérol est un traitement de seconde intention qui doit toujours être utilisé en association à un corticoïde inhalé.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important.

Dans l'indication :

- Traitement symptomatique de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.

Le rapport efficacité/effets indésirables du salmétérol est moyen.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO et n'ont pas d'impact sur le déclin à long terme de la fonction pulmonaire.

Ces spécialités sont des traitements de première intention chez les patients dont la gêne respiratoire est devenue permanente.

Le traitement par ces spécialités doit être poursuivi uniquement si le patient en ressent un bénéfice.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Stratégie thérapeutique

Dans l'asthme :

Le salmétérol est un traitement bronchodilatateur continu des patients atteints d'asthme modéré à sévère lorsque la corticothérapie inhalée à dose optimale ne permet plus d'obtenir un contrôle acceptable de l'asthme et ce malgré la prise répétée (pluriquotidienne) de bêta-2 agonistes de courte durée d'action.

Paramètres définissant le contrôle acceptable de l'asthme (ANAES, 2004)

Paramètres	Valeur ou fréquence moyenne sur la période d'évaluation du contrôle (1 semaine à 3 mois)
1- Symptômes diurnes	< 4 jours/semaine
2- Symptômes nocturnes	< 1 nuit/semaine
3- Activité physique	Normale
4- Exacerbations	Légères, peu fréquentes
5- Absentéisme professionnel ou scolaire	Aucun
6- Utilisation de bêta-2 mimétiques d'action rapide	<4 doses/semaine
7- VEMS ou DEP	>85% de la meilleure valeur personnelle
8- Variation nyctémérale du DEP (optionnel)	<15%

Le contrôle inacceptable est défini par la non-satisfaction d'au moins 1 critère de contrôle.

Dans la BPCO⁹ :

Le salmétérol entre dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO. Il peut être prescrit en première intention lorsque la gêne respiratoire est devenue permanente. Les effets du salmétérol portent uniquement sur la fonction ventilatoire, la dyspnée et la qualité de vie. Aucun effet n'a été démontré sur les symptômes de toux et d'expectoration. Les effets sont modestes et la réponse au traitement est variable d'un individu à l'autre, par conséquent, l'intérêt du traitement par salmétérol doit être réévalué régulièrement. Le traitement doit être poursuivi uniquement si le patient en ressent un bénéfice.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements :

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement :

65 %

⁹ SPLF. Recommandation pour la pratique clinique : prise en charge de la BPCO (mise à jour 2009). Revue des maladies respiratoires 2010;27:522-48