

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 novembre 2017

*budésonide / formotérol***GIBITER EASYHALER 320 µg/9 µg/inhalation, poudre pour inhalation**

Boîte de 60 doses (CIP : 34009 300 932 4 5)

GIBITER EASYHALER, 160 µg/4,5 µg/inhalation, poudre pour inhalation

Boîte de 120 doses (CIP : 34009 300 931 8 4)

Laboratoire MENARINI

Code ATC	R03AK07 (bronchodilatateur adrénergique en association à un corticoïde)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« ASTHME GIBITER EASYHALER 160 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation et GIBITER EASYHALER 320 microgrammes/9 microgrammes/ inhalation sont indiqués chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 à 17 ans, pour le traitement régulier de l'asthme lorsque l'utilisation d'une association d'un corticostéroïde inhalé et bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :</p> <ul style="list-style-type: none"> chez les 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. <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> 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>BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE GIBITER EASYHALER 320 microgrammes/9 microgrammes/inhalation et GIBITER EASYHALER 160 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation sont indiqués chez l'adulte (à partir de 18 ans) en traitement symptomatique chez les patients présentant une BPCO sévère (VEMS post-bronchodilatateur < 70 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées malgré un traitement régulier par bronchodilatateur (voir aussi rubrique 4.4). »</p>

SMR	Asthme : important BPCO : modéré
ASMR	Les spécialités GIBITER EASYHALER 320 µg/9 µg/inhalation et 160 µg/4,5 µg/inhalation, poudre pour inhalation sont similaires aux spécialités SYMBICORT 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 400/12 µ/dose et 200/6 µg/dose dans la prise en charge de l'asthme persistant et de la BPCO.
ISP	<p>Asthme : Compte tenu de l'absence de données sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins...), les spécialités GIBITER EASYHALER ne sont pas susceptibles d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'asthme.</p> <p>BPCO : Compte tenu de l'absence de données sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins...), GIBITER EASYHALER n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la BPCO.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Asthme : GIBITER EASYHALER est un traitement de seconde intention lorsque l'utilisation d'une association d'un corticostéroïde inhalé et bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • chez les 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. <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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>BPCO : GIBITER EASYHALER est un médicament de seconde intention chez les patients atteints de BPCO de stade modéré à très sévère ayant des exacerbations fréquentes sans dyspnée malgré un traitement un traitement optimal par bronchodilatateur de longue durée d'action.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	14/12/2016 (procédure décentralisée)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	R R03 R03A R03AK R03AK07	Système respiratoire Médicaments pour les syndromes obstructifs Adrénérgiques pour inhalation Adrénérgiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs Fumarate de formotérol, budésonide

02 CONTEXTE

Examen de la 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 GIBITER EASYHALER, poudre pour inhalation, associations fixes de budésonide et de formotérol.

Les AMM des spécialités GIBITER EASYHALER sont des AMM hybrides se référant au dossier d'AMM des spécialités SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose.

Il a été démontré par des études pharmacocinétiques que la dose délivrée par les spécialités GIBITER EASYHALER était équivalente à celle délivrée avec les spécialités SYMBICORT TURBUHALER.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« ASTHME

GIBITER EASYHALER 160 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation et GIBITER EASYHALER 320 microgrammes/9 microgrammes/ inhalation sont indiqués chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 à 17 ans, pour le traitement régulier de l'asthme lorsque l'utilisation d'une association d'un corticostéroïde inhalé et bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez les 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 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

GIBITER EASYHALER 320 microgrammes/9 microgrammes/inhalation et GIBITER EASYHALER 160 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation sont indiqués chez l'adulte (à partir de 18 ans) en traitement symptomatique chez les patients présentant une BPCO sévère (VEMS post-bronchodilatateur < 70 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées malgré un traitement régulier par bronchodilatateur (voir aussi rubrique 4.4). »

04 POSOLOGIE

04.1 GIBITER EASYHALER 320 µg/9 µg/inhalation

« ASTHME

GIBITER EASYHALER n'est pas indiqué en traitement initial de l'asthme.

La posologie est individuelle et le dosage utilisé de GIBITER EASYHALER sera adapté en fonction de la sévérité de la maladie.

Que ce soit à l'initiation du traitement ou pendant la phase d'adaptation de la dose d'entretien, si les dosages disponibles de l'association fixe de GIBITER EASYHALER ne permettent pas d'ajuster la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état clinique du patient, les doses adaptées de bêta-2-agonistes et de corticostéroïdes devront être prescrites avec des spécialités séparées contenant chacun des principes actifs.

Posologie préconisée :

Adultes (18 ans et plus) : 1 inhalation 2 fois par jour.

Certains patients peuvent nécessiter 2 inhalations 2 fois par jour.

Population pédiatrique

Adolescents (12-17 ans) : 1 inhalation 2 fois par jour.

Enfants (6 ans et plus) : un dosage plus faible (80 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation) est disponible pour les enfants de 6 à 11 ans.

Enfants de moins de 6 ans : les données disponibles sont limitées, GIBITER EASYHALER n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans.

Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace permettant d'obtenir le contrôle des symptômes de l'asthme.

Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage prescrit de GIBITER EASYHALER reste adapté pour un traitement optimal du patient. Lorsque le contrôle des symptômes est maintenu avec la dose recommandée la plus faible, l'administration d'un corticoïde inhalé seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace.

En pratique courante, lorsque les symptômes ont régressé avec 2 prises quotidiennes, un rythme d'administration en 1 prise par jour peut éventuellement être envisagé dans le cadre de la recherche de la dose minimale efficace si le médecin estime nécessaire de maintenir un traitement par bêta-2 adrénergique longue durée d'action pour le contrôle des symptômes.

Une augmentation de la consommation du bronchodilatateur d'action rapide pour soulager les symptômes aigus d'asthme est le signe d'une déstabilisation de l'asthme et nécessite une réévaluation du traitement.

GIBITER EASYHALER 320 microgrammes/9 microgrammes/inhalation doit être utilisé exclusivement comme traitement d'entretien. Des dosages plus faibles (160 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation et 80 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation) sont disponibles pour être utilisés à la fois pour le traitement d'entretien régulier de l'asthme et pour le traitement des symptômes aigus d'asthme.

BRONCHOPNEUMOPATHIE OBSTRUCTIVE CHRONIQUE (BPCO)

Adultes : 1 inhalation 2 fois par jour.

Informations générales

Populations spécifiques :

Sujets âgés : pas de recommandation posologique spécifique.

Insuffisance hépatique ou rénale: aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de GIBITER EASYHALER chez des patients insuffisants hépatiques ou rénaux. Compte tenu de l'élimination principalement par métabolisme hépatique du budésonide et du formotérol, une

exposition de l'exposition systémique est attendue chez les patients présentant une cirrhose hépatique sévère. »

4.1.1 GIBITER EASYHALER 160 µg/4,5 µg/inhalation

« ASTHME

GIBITER EASYHALER n'est pas indiqué en traitement initial de l'asthme.

La posologie est individuelle et le dosage utilisé de GIBITER EASYHALER sera adapté en fonction de la sévérité de la maladie.

Que ce soit à l'initiation du traitement ou pendant la phase d'adaptation de la dose d'entretien, si les dosages disponibles de l'association fixe de GIBITER EASYHALER ne permettent pas d'ajuster la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état clinique du patient, les doses adaptées de bêta-2-agonistes et de corticostéroïdes devront être prescrites avec des spécialités séparées contenant chacun des principes actifs.

Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace permettant d'obtenir le contrôle des symptômes de l'asthme.

Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage prescrit de GIBITER EASYHALER reste adapté pour un traitement optimal du patient. Lorsque le contrôle des symptômes est maintenu avec la dose recommandée la plus faible, l'administration d'un corticoïde inhalé seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace.

A. GIBITER EASYHALER est utilisé en traitement d'entretien régulier uniquement avec un médicament supplémentaire bronchodilatateur d'action rapide utilisé à la demande pour traiter les symptômes aigus d'asthme.

B. GIBITER EASYHALER est utilisé à la fois en traitement d'entretien régulier ainsi qu'en cas de besoin pour soulager les symptômes aigus d'asthme.

A. GIBITER EASYHALER utilisé uniquement pour le traitement d'entretien régulier de l'asthme :

Les patients devront être informés qu'ils doivent avoir en permanence à leur disposition leur bronchodilatateur inhalé d'action rapide en traitement de secours pour soulager les symptômes aigus d'asthme.

Posologie préconisée :

Adultes (18 ans et plus) : 1–2 inhalations 2 fois par jour.

Certains patients peuvent nécessiter 4 inhalations 2 fois par jour.

Population pédiatrique:

Adolescents (12-17 ans) : 1–2 inhalations 2 fois par jour.

Enfants (6 ans et plus) : un dosage plus faible (80 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation) est disponible pour les enfants de 6 à 11 ans.

En pratique courante, lorsque les symptômes ont régressé avec 2 prises quotidiennes, un rythme d'administration en 1 prise par jour peut éventuellement être envisagé dans le cadre de la recherche de la dose minimale efficace si le médecin estime nécessaire de maintenir un traitement par bêta-2 adrénergique longue durée d'action pour le contrôle des symptômes.

Une augmentation de la consommation du bronchodilatateur d'action rapide pour soulager les symptômes aigus d'asthme est le signe d'une déstabilisation de l'asthme et nécessite une réévaluation du traitement.

Enfants de moins de 6 ans : les données disponibles sont limitées, GIBITER EASYHALER n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans.

B. GIBITER EASYHALER utilisé à la fois en traitement d'entretien régulier de l'asthme et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes aigus d'asthme :

GIBITER EASYHALER est utilisé à la fois en traitement d'entretien régulier et en traitement à la demande pour traiter les symptômes aigus d'asthme. Les patients devront être informés qu'ils doivent avoir GIBITER EASYHALER en permanence à leur disposition pour une utilisation en cas de besoin.

L'utilisation de GIBITER EASYHALER à la fois en traitement régulier d'entretien et pour soulager les symptômes aigus d'asthme sera envisagée notamment dans les cas suivants:

- contrôle insuffisant de l'asthme et besoin fréquent de traitement de secours par bêta-2 adrénergiques
- antécédents d'exacerbations d'asthme ayant nécessité une intervention médicalisée.

Une surveillance étroite des effets indésirables dose-dépendants est nécessaire chez les patients ayant recours fréquemment à un nombre importants d'inhalations de GIBITER EASYHALER pour traiter les symptômes aigus d'asthme.

Posologie préconisée:

Adultes (18 ans et plus) :

La dose recommandée en traitement régulier d'entretien est de 2 inhalations par jour, administrées en deux prises par jour (1 inhalation matin et soir), ou en 1 prise par jour (2 inhalations le matin ou le soir). En cas de besoin, les patients pourront prendre 1 inhalation supplémentaire de GIBITER EASYHALER pour traiter les symptômes aigus d'asthme. Si les symptômes persistent après quelques minutes, l'inhalation sera renouvelée.

Ne pas prendre plus de 6 inhalations en 1 seule fois.

Une dose totale quotidienne de plus de 8 inhalations n'est généralement pas nécessaire. Toutefois, une dose totale journalière allant jusqu'à 12 inhalations pourra être utilisée sur une période limitée. Il convient de fortement recommander aux patients utilisant plus de 8 inhalations par jour de prendre un avis médical. Leur traitement d'entretien devra être réévalué.

Population pédiatrique

Enfant et adolescent de moins de 18 ans :

L'utilisation de GIBITER EASYHALER selon les modalités décrites ci-dessus au paragraphe B (à la fois en traitement d'entretien régulier de l'asthme et, en cas de besoin, pour soulager les symptômes aigus d'asthme) n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

BRONCHOPNEUMOPATHIE OBSTRUCTIVE CHRONIQUE (BPCO)

Adultes : 2 inhalations deux fois par jour.

Informations générales

Populations spécifiques :

Sujets âgés : pas de recommandation posologique spécifique.

Insuffisance hépatique ou rénale: aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de GIBITER EASYHALER chez des patients insuffisants hépatiques ou rénaux. Compte tenu de l'élimination principalement par métabolisme hépatique du budésonide et du formotérol, une exposition de l'exposition systémique est attendue chez les patients présentant une cirrhose hépatique sévère. »

05 BESOIN MEDICAL

05.1 Asthme

L'asthme est une maladie bronchique chronique, réversible et variable dans le temps. Il se caractérise par des crises récurrentes où l'on observe des difficultés respiratoires et une respiration sifflante dues au rétrécissement du calibre des bronches. Les facteurs de risque pour le développement de l'asthme comptent l'inhalation de substances de déclenchement, comme les allergènes, la fumée du tabac et les produits chimiques irritants.

La sévérité de l'asthme caractérise le phénotype de l'asthmatique sur le long terme (3 à 6 mois). Elle peut être définie par la pression thérapeutique nécessaire pour obtenir de manière durable un contrôle satisfaisant ou optimal de la maladie.

La stratégie thérapeutique est adaptée au niveau du contrôle de l'asthme et du traitement de fond en cours. En cas de contrôle acceptable ou optimal, il convient de rechercher le traitement minimal efficace.

Le traitement de l'asthme intermittent ne requiert la prise de bêta-2 agonistes de courte durée d'action inhalés que lorsqu'une gêne respiratoire apparaît.

Le traitement de l'asthme fait appel aux corticoïdes inhalés en traitement de fond et aux bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de longue action ou d'autres traitements additionnels (montélukast, dérivés de la théophylline). Dans les asthmes sévères réfractaires au traitement de fond, un corticoïde oral en cure courte peut être adjoint au traitement de fond corticoïde + bêta-2 agoniste de longue durée d'action. En alternative à la corticothérapie orale, l'omalizumab (un anti-IgE) peut être prescrit dans les asthmes allergiques sévères réfractaires et le rezlizumab et le mépolizumab, deux inhibiteurs de l'IL-5, dans les asthmes sévères à éosinophiles réfractaires.

Il existe de nombreuses spécialités à base de corticoïde inhalé ou de bêta-2 agoniste de longue durée d'action, de plus, sont disponibles des associations fixes corticoïde inhalé/bêta-2 agoniste de longue durée d'action présentées sous forme d'aérosol doseur (spray) ou de poudre pour inhalation en doses administrées à l'aide d'un inhalateur (différent d'une spécialité à l'autre). Ces présentations ont été développées afin de faciliter l'administration chez les patients ayant une mauvaise coordination main/poumon observée lors de l'utilisation d'un spray. Toutefois, ces inhalateurs de poudre peuvent s'avérer plus ou moins compliqués d'utilisation et source d'erreur. L'association fixe budésonide/formotérol est déjà disponible dans les spécialités SYMBICORT TURBUHALER et DUORESP SPIROMAX dans les mêmes indications. Par conséquent, le besoin médical est déjà couvert.

05.2 BPCO

On regroupe sous le terme de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) l'ensemble des affections pulmonaires chroniques caractérisées par une obstruction de la circulation de l'air à l'intérieur des poumons. Les symptômes les plus communs sont la dyspnée, la production excessive de crachat et une toux chronique. La cause la plus fréquente est le tabagisme. D'autres polluants, notamment professionnels, sont les autres facteurs associés à la BPCO. La BPCO évolue vers un handicap physique et respiratoire pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient.

L'arrêt du tabagisme et de l'exposition aux polluants responsables de la maladie sont les premières mesures à mettre en œuvre et les seules susceptibles de ralentir le déclin respiratoire.

Le traitement médicamenteux de la BPCO est symptomatique, il fait appel en première intention aux bronchodilatateurs bêta-2 agonistes et anticholinergiques de courte et longue durée d'action en monothérapie. En cas d'échec de la monothérapie, une bithérapie peut être prescrite chez les

patients ayant une dyspnée persistante sans exacerbation et une association fixe corticoïde/bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action peut être prescrite chez les patients ayant des exacerbations fréquentes mais sans dyspnée.

L'association fixe budésonide/formotérol est déjà disponible dans la spécialité SYMBICORT TURBUHALER et DUORESP SPIROMAX dans les mêmes indications. Par conséquent, le besoin médical est déjà couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il s'agit des autres associations fixes corticoïde/bronchodilatateur de longue durée d'action ayant l'AMM dans le traitement continu de l'asthme persistant et/ou de la BPCO.

6.1.1 Asthme

Spécialité Laboratoire	DCI	Indications dans l'asthme	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
SERETIDE DISKUS GlaxoSmithKline	Propionate de fluticasone, salmétérol	SERETIDE est indiqué en 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.	27/09/2000	Important	Compte tenu de l'association du corticoïde au β -2 agoniste qui devrait permettre de limiter le nombre de patients asthmatiques prenant des β -2 agonistes de longue durée d'action sans traitement anti-inflammatoire de fond, Seretide Diskus apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV en terme d'observance par rapport à l'administration séparée d'un β -2 agoniste de longue durée d'action et d'un glucocorticoïde.	Oui
SERETIDE GlaxoSmithKline	Propionate de fluticasone salmétérol	SERETIDE est indiqué en 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.	27/06/2001	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à SERETIDE DISKUS (complément de gamme).	Oui

Spécialité Laboratoire	DCI	Indications dans l'asthme	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
SYMBICORT TURBUHALER AstraZeneca	Budésonide, formotérol	Symbicort Turbuhaler est indiqué en 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. Note : le dosage Symbicort Turbuhaler 100/6 microgrammes par dose n'est pas adapté au traitement de l'asthme persistant sévère.	09/05/2001	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 et d'un glucocorticoïde.	Oui
INNOVAIR/ FORMODUAL Chiesi	Béclométasone, formotérol	INNOVAIR / FORMODUAL est indiqué en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur 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. Note : INNOVAIR / FORMODUAL ne correspond pas au traitement adapté de la crise d'asthme aiguë.	07/11/2007	Important	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.	Oui
INNOVAIR NEXTHALER/ FORMODUAL NEXTHALER Chiesi	Béclométasone, formotérol	INNOVAIR/FORMODUAL NEXTHALER est indiqué en traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée : - chez les 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 ».	20/11/2013	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu (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.	Oui

Spécialité Laboratoire	DCI	Indications dans l'asthme	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
		ou - 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.				
FLUTIFORM / IFFEZA / AFFERA Mundi Pharma	Propionate de fluticasone, formotérol	« Flutiform/Iffeza/Affera est indiqué en 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 les 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 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. » 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	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
RELVAR ELLIPTA 92/22 µg, GlaxoSmithKline	Furoate de fluticasone, vilantérol	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 ».	17/12/2014	Insuffisant	Sans objet	Non pris en charge

Spécialité Laboratoire	DCI	Indications dans l'asthme	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg et 320/9 µg Teva Santé	budésonide fumarate de formotérol dihydraté	Traitement continu de l'asthme, lorsque l'administration d'une association (corticostéroïde inhalé et agoniste β ₂ -adrénergique à longue durée d'action) est justifiée : - chez les patients insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et la prise d'agonistes β 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 β ₂ -adrénergiques à longue durée d'action.	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.	Oui

6.1.2 BPCO

Spécialité Laboratoire	DCI	Indications dans la BPCO	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose GlaxoSmithKline	Propionate de fluticasone, salmétérol	Traitement symptomatique de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré avant administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 60 % de la valeur théorique, et présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.	18/07/2012 (RI)	Modéré	Sans objet	Oui
SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose, AstraZeneca	Budésonide, formotérol	Traitement symptomatique de la BPCO sévère (VEMS < 50% de la valeur théorique) chez les patients présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action.	18/07/2012 (RI)	Modéré	Sans objet	Oui
INNOVAIR / FORMODUAL 100/6 µg/dose, Chiesi	dipropionate de béclométasone, fumarate de formotérol	Traitement symptomatique des patients présentant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.	17/12/2014	Modéré	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action dans le traitement symptomatique continu des patients ayant une BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) et des antécédents d'exacerbations répétées, et chez qui des symptômes	En cours d'évaluation

Spécialité Laboratoire	DCI	Indications dans la BPCO	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
					respiratoires significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée.	
RELVAR ELLIPTA 92/22 µg, GlaxoSmithKline	Furoate de fluticasone, vilanterol	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.	17/12/2014	Modéré	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) 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.	Oui
DUORESP SPIROMAX 160/4,5 µg et 320/9 µg Teva Santé	budésonide fumarate de formotérol dihydraté	Traitement symptomatique de la BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) chez les patients présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action	04/03/2015	Modéré	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 la BPCO	Oui

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays où l'AMM a été octroyée	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Espagne	oui	AMM
Portugal	oui	AMM
Italie	oui	AMM
Allemagne	non	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

GIBITER EASYHALER possède les mêmes principes actifs (budésonide / formotérol) que ceux de la spécialité SYMBICORT TURBUHALER mais avec un autre dispositif d'inhalation, le EASYHALER. Le dossier de demande d'AMM a été effectué sous la procédure d'AMM hybride selon l'article 10(3) de la directive Européenne 2001/83/CE. Le développement et la démonstration de l'équivalence thérapeutique entre GIBITER EASYHALER et le médicament de référence SYMBICORT TURBUHALER ont été réalisés en suivant la directive sur les produits oraux inhalés (OIP) de l'Agence européenne du médicament (EMA) (guideline OIP, CPMP / EWP / 4151/00 Rev. 1) utilisant les données pharmacocinétiques comme substitut aux données d'efficacité et de sécurité.

Conformément aux directives concernant le dépôt d'un dossier d'AMM hybride, quatre études de pharmacocinétique, étudiant le dépôt pulmonaire et l'exposition systémique de SYMBICORT TURBUHALER et GIBITER EASYHALER ont confirmé la bioéquivalence entre GIBITER EASYHALER et SYMBICORT TURBUHALER.

De plus, l'équivalence de l'efficacité bronchodilatatrice, en termes de VEMS moyen sur 12 heures, de GIBITER EASYHALER par rapport au produit de référence SYMBICORT TURBUHALER a été confirmée dans une étude clinique réalisée chez 72 patients asthmatiques, randomisée, en double aveugle, double placebo, multicentrique, croisée ayant évalué 4 traitements administrés une fois : 1 ou 4 inhalations successives pour chacun des médicaments étudiés (étude BUFODIL-3103013).

08.1 Tolérance

► Données issues du RCP

Les effets indésirables de GIBITER EASYHALER sont ceux susceptibles de survenir avec chacune des substances actives qu'il contient : budésonide et formotérol. Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence des effets indésirables après administration concomitante des deux composés. Les effets indésirables les plus fréquents sont les effets indésirables connus des bêta-2 agonistes, tels que tremblements et palpitations. Ces effets indésirables sont en général d'intensité légère et disparaissent le plus souvent rapidement après quelques jours de traitement.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : candidose oropharyngée, pneumonie (chez les patients ayant une BPCO), céphalées, tremblements, palpitations, légère irritation de la gorge, toux, enrouement.

La corticothérapie par voie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes doses ou prolongés. La survenue de ces effets est moins probable qu'au cours d'une corticothérapie par voie orale. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing, tableau cushingoïde, inhibition de la fonction surrénalienne, retard de croissance chez les enfants

et les adolescents, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome. Une augmentation du risque d'infection et une diminution de la capacité d'adaptation au stress sont également possibles. Les effets semblent dépendants de la dose administrées, de la durée d'exposition, de l'effet cumulé avec une corticothérapie associée ou antérieure et à une sensibilité individuelle.

Il est recommandé de surveiller régulièrement la taille des enfants recevant une corticothérapie inhalée au long cours.

Un traitement par bêta-2 agoniste peut entraîner une augmentation des taux sanguins d'insuline, des acides gras libres, du glycérol et des corps cétoniques.

► **Données issues du plan de gestion des risques (PGR)**

Les risques importants identifiés ou potentiels mentionnés dans le PGR (28 avril 2017), sont ceux des classes thérapeutiques du budésonide et du formotérol.

Les risques identifiés importants incluent :

- Les effets systémiques des corticoïdes
- Les effets cardiaques des LABA
- Les évènements asthmatiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou fatals
- Le risque augmenté de pneumonie chez les patients atteints de BPCO
- Les réactions d'hypersensibilité incluant les réactions anaphylactiques
- Les bronchospasmes

Le PGR indique que les informations sont manquantes pour :

- L'utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique
- L'utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale
- L'utilisation durant la grossesse
- L'utilisation pendant l'allaitement
- Les effets sur la fertilité

Ce PGR ne prévoit pas de mesure de minimisation des risques autre que les informations déjà présentent dans le RCP de l'association budésonide/formotérol. De plus, il n'est pas prévu d'activité additionnelle de pharmacovigilance autre que celle de routine ni la réalisation d'étude d'efficacité post-AMM.

08.2 Résumé & discussion

L'équivalence de l'efficacité de GIBITER EASYHALER par rapport à SYMBICORT TURBUHALER a été démontrée par des études cinétiques et une étude clinique croisée, randomisée, en double aveugle, double placebo, en termes de VEMS sur 12 heures après une administration unique de 1 ou 4 inhalations de l'association budésonique/formotérol EASYHALER ou de budésonide/formotérol TURBUHALER chez des patients asthmatiques

Les effets indésirables de GIBITER EASYHALER sont ceux habituellement observés avec le budésonide et le formotérol. Il s'agit principalement de candidose oropharyngée, céphalées, tremblements, palpitations, légère irritation de la gorge, toux et enrouement. Les effets de type bêta-2 adrénergiques tels que tremblements et palpitations ont tendance à être relativement légers et disparaissent en général après quelques jours de traitement.

Des effets systémiques peuvent apparaître avec les corticostéroïdes inhalés, en particulier lorsque des doses élevées sont administrées pendant de longues périodes.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

9.1.1 Asthme

La stratégie thérapeutique est adaptée au niveau du contrôle de l'asthme et du traitement de fond en cours. En cas de contrôle acceptable ou optimal, il convient de rechercher le traitement minimal efficace.

Le traitement de l'asthme intermittent ne requiert la prise de bêta-2 agonistes de courte durée d'action inhalés que lorsqu'une gêne respiratoire apparaît.

Le traitement de l'asthme fait appel aux corticoïdes inhalés en traitement de fond et aux bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de longue action ou d'autres traitements additionnels (montélukast, dérivés de la théophylline). Dans les asthmes sévères réfractaires au traitement de fond, un corticoïde oral en cure courte peut être adjoint au traitement de fond corticoïde + bêta-2 agoniste de longue durée d'action. En alternative à la corticothérapie orale, l'omalizumab (un anti-IgE) peut être prescrit dans les asthmes allergiques sévères réfractaires et le rezlizumab et le mépolizumab, deux inhibiteurs de l'IL-5, dans les asthmes sévères à éosinophiles réfractaires.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique :

GIBITER EASYHALER est un traitement de seconde intention lorsque l'utilisation d'une association d'un corticostéroïde inhalé et bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez les 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 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.

9.1.2 BPCO

Selon les recommandations de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) actualisée en 2016¹, tout diagnostic de BPCO, basé sur les épreuves fonctionnelles respiratoires, conduit à recommander le sevrage tabagique, les vaccinations, l'activité physique, la réhabilitation en cas de limitation des activités et des bronchodilatateurs de courte durée d'action. Les symptômes (dyspnée, exacerbations) conditionnent les choix thérapeutiques.

En cas de dyspnée quotidienne et/ou d'exacerbations, on propose un bronchodilatateur de longue durée d'action : bêta-2 agoniste (LABA) ou anti-muscarinique (LAMA).

Une réévaluation clinique et fonctionnelle est proposée 1 à 3 mois après modification puis tous les 3 à 12 mois selon la sévérité de la BPCO. Si la dyspnée persiste, une double bronchodilatation (LABA + LAMA) améliore la fonction respiratoire (VEMS), la qualité de vie, la dyspnée et diminue les exacerbations sans augmenter les effets indésirables.

En cas d'exacerbations fréquentes malgré un traitement optimal par bronchodilatateur de longue durée d'action, on peut proposer une association LABA + corticostéroïdes inhalés (CSI) en respectant les seuils de VEMS de l'AMM, ou en cas de dyspnée associée (mMRC \geq 2) une association LABA + LAMA qui est particulièrement appropriée.

La trithérapie (LABA + LAMA + CSI) est indiquée en cas de persistance des exacerbations malgré une de ces options.

¹ Zyman M, Chabot F, Devillier P et al. Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de la bronchopneumopathie chronique obstructive en état stable. Proposition de la Société de pneumologie de langue française. Revue des Maladies Respiratoires 2016;33 :831-940

La persistance de la dyspnée malgré une double bronchodilatation ou d'exacerbations malgré une trithérapie fait discuter d'autres traitements (théophylline si dyspnée, macrolides si exacerbations, morphiniques à faible dose si dyspnée réfractaire).

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique :

GIBITER EASYHALER est un médicament de seconde intention chez les patients atteints de BPCO de stade modéré à très sévère ayant des exacerbations fréquentes sans dyspnée malgré un traitement un traitement optimal par bronchodilatateur de longue durée d'action.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Asthme

- ▮ 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 GIBITER EASYHALER entrent dans le cadre du traitement symptomatique de l'obstruction bronchique chez les patients asthmatiques.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements de seconde intention dans les asthmes modérés à sévères.
- ▮ Les alternatives médicamenteuses sont nombreuses.

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de l'absence de données sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins...), les spécialités GIBITER EASYHALER ne sont pas susceptibles d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'asthme.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par GIBITER EASYHALER 320 µg/9 µg/inhalation et 160 µg/4,5 µg/inhalation, poudre pour inhalation, est important dans « le traitement continu de l'asthme persistant, 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 les 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 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. »

10.1.2 BPCO

- ▮ La BPCO entraîne un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.
- ▮ Les spécialités GIBITER EASYHALER entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO. Elles n'ont pas d'impact sur le déclin de la fonction pulmonaire à long terme.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

- ▮ Ces spécialités sont des traitements de seconde intention chez les patients atteints de BPCO de stade modéré à très sévère ayant des exacerbations fréquentes sans dyspnée malgré un traitement un traitement optimal par bronchodilatateur de longue durée d'action.
- ▮ Les alternatives thérapeutiques sont nombreuses.

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de l'absence de données sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins...), GIBITER EASYHALER n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la BPCO.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par GIBITER EASYHALER 320 µg/9 µg/inhalation et 160 µg/4,5 µg/inhalation, poudre pour inhalation, est modéré dans « le traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes âgés de 18 ans et plus dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu ».

- ▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les spécialités GIBITER EASYHALER 320 µg/9 µg/inhalation et 160 µg/4,5 µg/inhalation, poudre pour inhalation sont similaires aux spécialités SYMBICORT 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 400/12 µg/dose et 200/6 µg/dose dans la prise en charge de l'asthme persistant et de la BPCO.

010.3 Population cible

10.3.1 Asthme

La population cible de GIBITER EASYHALER est définie par les patients ayant un asthme ayant un traitement de palier 3, 4 et 5 selon les critères du GINA comportant une association corticoïde + bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

D'après l'enquête ESPS menée en 2006 en population générale², la prévalence de l'asthme a été estimée à 6,7 % (IC_{95%} = [6,4 ; 7,1]), ce qui, rapporté à la population française âgée de 18 ans et plus représente environ 4,3 millions de patients. Parmi ces patients, 7,8 % des patients ont un traitement de palier 3 et 9,5 % ont un traitement de palier 4 et 5.

En conclusion, la population cible de GIBITER EASYHALER dans l'asthme, peut être estimée à environ 750 000 patients.

10.3.2 BPCO

La population cible de GIBITER EASYHALER est définie par les patients adultes atteints de BPCO modérée à sévère avec antécédents d'exacerbations insuffisamment contrôlée par un bronchodilatateur de longue durée d'action en monothérapie.

² IRDES. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Janvier 2011.

Les données épidémiologiques sur la prévalence de la BPCO sont peu nombreuses. Elle a été estimée à 7,5 % dans une étude réalisée dans une population de plus de 40 ans venant consulter dans un centre d'examen de santé dans un cadre préventif³, ce qui, rapporté à la population française âgée de plus de 40 ans (données INED 2017) représente 2 520 000 patients atteints de BPCO.

Selon les données épidémiologiques européennes^{4,5,6}, la prévalence de la BPCO en fonction du stade de sévérité peut être estimée à environ 40 % pour les stades légers, 45 % pour les stades modérés et 15 % pour les stades sévères. Les stades modérés à sévères représenteraient donc 1,5 million de patients. Parmi ces patients, 30 % ont au moins 2 exacerbations/an soit environ 450 000 patients⁷. Il n'existe pas de données permettant d'estimer la part des patients ayant des exacerbations fréquentes sans dyspnée.

Dans la mesure où 20 % des patients atteints de BPCO peuvent aussi être asthmatiques^{8,9}, il convient de les exclure de la population cible.

En conséquence, la population cible de GIBITER EASYHALER dans la BPCO ne devrait pas dépasser 360 000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

³ Fuhrman C, Delmas MC, pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. Épidémiologie descriptive de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France. Rev Mal Respir 2010;27(2):160-8.

⁴ BEH – Roche – BPCO n°27 – 28 juillet 2007

⁵ Hoogendorn et al. Severity distribution of COPD in Dutch general practice. Respir Med 2006;100:3-6

⁶ Pena et al. IBERPOC multicenterepidemiological study. CHEST 2000;118(4):981-9

⁷ Avis SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose du 27 mai 2009

⁸ Drummond MB et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2008 Nov 26;300(20):2407-16. Cette méta-analyse a comparé d'une part des corticoïdes inhalés au placebo et d'autre part des associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action à un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ou au troptiopium.

⁹ Lundbäck et al. Eur. J. Epidemiol (1993)