

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

27 mai 2009

SERETIDE DISKUS 500/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose

Boîte de 28 doses avec distributeur (CIP : 354 734-8)

Boîte de 60 doses avec distributeur (CIP : 354 735-4)

GLAXOSMITHKLINE

Fluticasone (propionate), salmétérol (xinafoate)

Liste I

Code ATC : R03AK06

Date de l'AMM et de ses principaux rectificatifs :

- 26 juin 2000 : AMM
- 22 mai 2002 : modification des rubriques posologie, interactions médicamenteuses, effets indésirables, surdosage, propriétés pharmacocinétiques
- 23 mai 2003 : extension d'indication au traitement symptomatique de la BPCO sévère
- 20 décembre 2007 : modification du libellé de l'indication dans la BPCO

Motif de la demande : Modification du libellé de l'indication dans la BPCO permettant le traitement des patients avec un VEMS (mesuré avant administration d'un bronchodilatateur) inférieur à 60% de la valeur théorique, et ayant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Fluticasone (propionate), salmétérol (xinafoate)

1.2. Indication

Asthme :

« 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 une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. »

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :

- Ancien libellé :

« SERETIDE est indiqué en 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 bronchodilatateur continu. »

- Nouveau libellé :

« 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. »

1.3. Posologie

Adultes : 1 inhalation 2 fois par jour (voir détail dans le RCP).

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

R	:	Système respiratoire
R03	:	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
R03A	:	Adrénergique pour inhalation
R03AK	:	Adrénergiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
R03AK06	:	Salmétérol et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique strictement comparables

Spécialités associant un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action à un corticoïde, indiquées dans la BPCO sévère :

Association budésonide/formotérol :

SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose.

2.2.2. Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique non strictement comparables

Néant.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Bronchodilatateurs de longue durée d'action sous forme inhalée indiqués en traitement symptomatique continu de la BPCO :

- formotérol :
ATIMOS 12 µg/dose
FORMOAIR 12 µg/dose
FORADIL 12 µg
OXIS TURBUHALER 12 µg/dose
- salmétérol :
SEREVENT 25 et 50 µg/dose
SEREVENT DISKUS 50 µg/dose
SISEROL 25 et 50 µg/dose
SISEROL DISKUS 50 µg/dose
- tiotropium :
SPIRIVA

ATROVENT (ipratropium), bronchodilatateur anticholinergique de courte durée d'action sous forme inhalée, peut être utilisé comme traitement symptomatique continu de la BPCO.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

La modification du libellé de l'indication de SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose dans la BPCO repose sur l'étude TORCH.

Il s'agit d'une étude comparative, randomisée, en double-aveugle, ayant comporté 4 groupes de traitements : association fluticasone/salmétérol, salémétérol, fluticasone et placebo. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer après 3 ans de traitement l'effet de SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose sur la mortalité chez environ 6.000 patients atteints de BPCO.

Critères d'inclusion :

- âge : 40 à 80 ans
- BPCO caractérisée par :

- un VEMS pré-bronchodilatateur < 60% de la théorique, une obstruction peu ou pas réversible (amélioration du VEMS < 10% du VEMS théorique, 30 min après l'inhalation de 400 µg de salbutamol)
- un rapport VEMS/CVF ≤ 70% (VEMS pré-bronchodilatateur)
- patients fumeurs ou ex-fumeurs (≥ 10 paquets-année)
- absence de corticothérapie per os au long cours (> 6 semaines), d'oxygénothérapie au long cours (≥ 12 h/jour), d'autres pathologies respiratoires (asthme notamment), ou d'autres pathologies susceptibles d'entraîner le décès pendant la durée de l'étude.

Note : la notion d' « exacerbations répétées et symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu » a été maintenue dans la nouvelle indication validée alors qu'elle n'était pas un critère d'inclusion de l'étude.

Traitements :

Les patients ont été randomisés pour recevoir l'un des 4 traitements suivants pour une période de 3 ans :

- fluticasone/salmétérol 500/50 µg/dose : 1 inhalation 2 fois/jour
- salmétérol 50 µg/dose : 1 inhalation 2 fois/jour
- fluticasone 500 µg/dose : 1 inhalation 2 fois/jour
- placebo.

Au cours de l'étude, les patients pouvaient utiliser les traitements usuels de la BPCO, à l'exception des corticoïdes inhalés, des bronchodilatateurs inhalés de longue durée d'action (anticholinergiques ou bêta-2 agonistes) et des corticoïdes par voie systémique au long cours (> 6 semaines)

Critère de jugement principal : mortalité globale à 3 ans versus placebo, analysée selon de modèle du log-rank ajusté en tenant compte de 2 analyses intermédiaires et de la stratification en fonction du degré de tabagisme.

Calcul de l'effectif de l'étude : le nombre de patients à inclure dans l'étude est basé sur l'hypothèse d'un pourcentage de décès à 3 ans de 17% dans le groupe placebo et une réduction de 4,3% de ce pourcentage avec l'association fluticasone/salmétérol 500/50 µg/dose soit un risque relatif par rapport au placebo de 0,728 avec un risque α bilatéral de 0,05 et une puissance de l'étude de 90%. Il a ainsi été estimé nécessaire d'inclure 1.510 patients par groupe soit un total de 6.040 patients.

Critères de jugement secondaires :

- incidence des exacerbations modérées (détérioration des symptômes nécessitant un traitement par corticoïdes systémiques et/ou antibiotiques) et sévères (nécessitant une hospitalisation),
- qualité de vie évaluée par le questionnaire SGRQ (« Saint George Respiratory Questionnaire » ; une variation de -4 points est considérée comme cliniquement pertinente).

Résultats :

Un total de 6.184 patients a été randomisé et 6.112 patients ont été analysés en intention de traiter¹ dont :

- 1.533 dans le groupe fluticasone/salmétérol
- 1.521 dans le groupe salmétérol
- 1.534 dans le groupe fluticasone
- 1.524 dans le groupe placebo.

¹ Population ITT : ensemble des patients randomisés à l'exception des patients recrutés après la clôture des sites lorsque l'audit des résultats ou toute demande d'information impliquait la perte d'intégrité des données.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes d'un groupe à l'autre. Le pourcentage de fumeurs était de 43% en moyenne avec une consommation d'environ 48 paquets-années. Leur VEMS pré-bronchodilatateur était de 1,15 litre en moyenne, 52% des patients en moyenne avaient eu une exacerbation modérée et 18% une exacerbation sévère au cours des 12 mois précédant l'étude.

➤ **Critère de jugement principal :**

Les résultats n'ont pas mis en évidence de supériorité de l'association fluticasone/salmétérol par rapport au placebo en termes de mortalité à 3 ans (RR ajusté vs placebo = 0,825, IC_{95%} = [0,68 ; 1,00], p = 0,052, voir tableau 1).

Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative n'a été observée ni entre salmétérol ou fluticasone versus placebo, ni entre l'association fluticasone/salmétérol versus salmétérol.

Tableau 1 : Résultats sur la mortalité globale à 3 ans

Mortalité globale à 3 ans	Fluticasone/ salmétérol 500/50 µg/dose N = 1533	Salmétérol 50 µg/dose N = 1521	Fluticasone 500 µg/dose N = 1534	Placebo N = 1524
Nombre de décès (%)	193 (12,6%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	231 (15,2%)
RR ajusté vs placebo IC _{95%} p	0,825 [0,68 ; 1,00] 0,052	0,879 [0,73 ; 1,06] 0,180	1,060 [0,89 ; 1,27] 0,525	-
RR association vs chacun des composés de l'association IC _{95%} p	-	0,932 [0,77 ; 1,13] 0,481	0,774 [0,64 ; 0,93] 0,007	-

➤ **Critères de jugement secondaires :**

La fréquence des exacerbations modérées à sévères a été plus faible dans le groupe fluticasone/salmétérol que dans le groupe salmétérol (0,85 vs 0,97 exacerbation/patient/an, RR = 0,878, IC_{95%} = [0,808 ; 0,954], p = 0,002).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'association fluticasone/salmétérol et le salmétérol en ce qui concerne les exacerbations sévères (0,16 exacerbation/patient/an dans les 2 groupes, RR = 1,022, IC_{95%} = [0,870 ; 1,200], NS).

La variation du score de qualité de vie SGRQ total moyen sur toute la durée de l'étude (résultats sur la population per protocole) a été de -3,0 ± 0,35 dans le groupe fluticasone/salmétérol et de -0,8 ± 0,35 dans le groupe salmétérol. Ces améliorations n'ont toutefois pas atteint le seuil de pertinence clinique (variation de -4 points).

3.2. Tolérance

Les événements indésirables rapportés au cours de l'étude TORCH ont été ceux habituellement observés avec la fluticasone et le salmétérol, conformément aux mentions du RCP. La survenue plus importante d'infections respiratoires basses, en particulier de pneumonies et de bronchites, dans les groupes traités par fluticasone seule ou en association, par rapport au groupe placebo, constitue un nouvel élément de tolérance.

La fréquence de survenue des pneumonies a été de 19,6% avec l'association fluticasone/salmétérol, 18,3% avec la fluticasone, 13,3% avec le salmétérol et 12,3% avec le placebo. Le risque de développer un premier épisode de pneumonie au cours des 3 ans de l'étude a été augmenté dans le groupe fluticasone/salmétérol par rapport au placebo avec un « hazard ratio » de 1,64 (IC_{95%} = [1,33 ; 2,02], p < 0,001).

Dans cette étude, ce risque de développer une pneumonie, indépendamment du traitement, a été plus élevé chez les patients âgés (> 65 ans), chez ceux ayant une BPCO plus sévère (VEMS < 30% de la valeur théorique) et ceux ayant un IMC < 25 kg/m².

Ces résultats ont conduit à la modification des rubriques « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » et « Effets indésirables ». Il est précisé en particulier que la survenue d'une pneumonie chez un sujet âgé atteint de BPCO à un stade sévère doit conduire à réévaluer le traitement par SERETIDE.

3.3. Conclusion

La demande du laboratoire repose sur l'étude TORCH qui 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.

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 (RR ajusté vs placebo = 0,825, IC_{95%} = [0,68 ; 1,00], p = 0,052). Un effet favorable de l'association fluticasone/salmétérol par rapport au salmétérol a été observé uniquement sur des critères 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.

Au cours de cette étude, des cas de pneumonies ont été observés de façon plus fréquente avec l'association fluticasone/salmétérol qu'avec le placebo (HR = 1,64 ; IC_{95%} = [1,33 ; 2,02] ; p < 0,001). Les sujets âgés (> 65 ans), les patients atteints de BPCO sévères (VEMS < 30% de la valeur théorique) et ceux ayant un IMC < 25 kg/m², auraient un risque plus important d'avoir une pneumonie lors d'un traitement par l'association fluticasone/salmétérol.

Les résultats de l'étude TORCH, absence d'effet sur la mortalité (toutes causes confondues) et survenue plus fréquente de pneumonies avec l'association fluticasone/salmétérol 500/50 µg/dose, sont cohérents avec les résultats de la méta-analyse de Drummond (2008)² qui n'a pas mis en évidence de réduction de la mortalité (toute causes confondues) et a montré une fréquence accrue de pneumonies chez les patients atteints de BPCO traités par corticoïdes inhalés comparés à ceux traités par bronchodilatateurs.

² 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 tiotropium.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par la BPCO est majeur. La sous-population constituée par les patients pouvant bénéficier d'un traitement par SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose représente un fardeau important.

L'amélioration de la prise en charge de la BPCO constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorités du GTNDO³). Toutefois, pour la prise en charge symptomatique de la BPCO, le besoin thérapeutique est couvert par les thérapeutiques à visée symptomatique existantes.

Au vu des données des essais cliniques et compte tenu des alternatives disponibles, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité ou de qualité de vie pour cette spécialité.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose.

Du fait de la faible quantité d'effet associée à l'adjonction d'un corticoïde inhalé à dose élevée à un bronchodilatateur de longue durée d'action et du risque infectieux (notamment pneumonies) dans une population fragile (patients âgés, tabagiques, avec co-morbidités) le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est faible.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO chez des patients ayant un VEMS pré-bronchodilatateur < 60 %, ayant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.

Il n'y a pas lieu d'associer systématiquement un corticoïde inhalé à un bronchodilatateur de longue durée d'action dans le traitement de la BPCO.

Cette spécialité est un traitement de seconde intention, en cas d'échec d'un traitement continu par un bronchodilatateur de longue durée d'action, dans un groupe restreint de patients. Par conséquent, la place de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique est très limitée.

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu par SERETIDE DISKUS 500/50 µg par dose est modéré dans cette indication.

4.2. Amélioration du service médical rendu

SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (niveau V) dans la prise en charge des patients atteints de BPCO ayant un VEMS pré-bronchodilatateur < 60% de la valeur théorique et des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.

³ Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Stratégie thérapeutique

Le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de BPCO doit comporter une évaluation du stade de sévérité de la BPCO fondée sur l'examen des symptômes (toux chronique, dyspnée à l'effort, production de pus, exacerbations) et une exploration fonctionnelle respiratoire.

Aucun médicament ne permet de prévenir l'évolution à long terme de la BPCO vers l'insuffisance respiratoire chronique. La première mesure à mettre en œuvre est la réduction des facteurs de risques, en particulier l'arrêt du tabagisme. La réadaptation à l'effort et la kinésithérapie respiratoire contribuent à l'amélioration des symptômes, de la qualité de vie et de la participation aux activités quotidiennes.

La prise en charge médicamenteuse de la BPCO stable (en dehors des exacerbations) se fait par pallier en fonction du stade de sévérité et de la réponse au traitement. Les médicaments utilisés visent à diminuer les symptômes et à réduire la fréquence et la gravité des complications liées aux exacerbations.

Les bronchodilatateurs, pris à la demande ou en continu, constituent le principal traitement symptomatique de la BPCO. Il s'agit essentiellement des bêta-2 agonistes et des anticholinergiques, disponibles sous forme inhalée. Les théophyllines peuvent être employées si le patient a du mal à utiliser les bronchodilatateurs inhalés ou si ces derniers améliorent insuffisamment la dyspnée ; leur utilisation est limitée par l'étroitesse de leur marge thérapeutique.

Les bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action (bêta-2 agonistes ou anticholinergiques), pris à la demande, sont recommandés en première intention.

Les bronchodilatateurs longue durée d'action (LA) sont recommandés lorsqu'un traitement symptomatique continu est nécessaire, c'est-à-dire lorsque la dyspnée persiste malgré l'utilisation d'un bronchodilatateur de courte durée d'action plusieurs fois par jour.

Deux bêta-2 agonistes LA, formotérol et salmétérol, sont disponibles. Ils ont démontré un avantage par rapport au placebo.

Le tiotropium (anticholinergique de longue durée d'action) a démontré un avantage par rapport au placebo et à l'ipratropium (anticholinergique de courte durée d'action) mais, comparé aux bêta-2 agonistes LA, les différences observées n'ont pas été cliniquement pertinentes.

Ces trois médicaments entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO en première intention.

Les corticoïdes inhalés ne peuvent être employés que conjointement à un bronchodilatateur LA chez des patients atteints de BPCO sévère avec un VEMS < 50% de la valeur théorique et des exacerbations répétées. Ils n'ont pas démontré d'effet sur la mortalité (toutes causes confondues) et augmentent le risque de survenue d'infections respiratoires basses, en particulier de pneumonies, chez des patients déjà à risques du fait de la sévérité de la maladie, de l'âge et des co-morbidités.

Le traitement par bronchodilatateur LA ou par une association bronchodilatateur LA et corticoïde inhalé est purement symptomatique. Il ne devra donc être poursuivi que si un bénéfice est observé sur les symptômes.

Les corticoïdes par voie générale ne sont pas recommandés.

L'oxygénothérapie est réservée aux patients ayant une hypoxémie diurne ($\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mm Hg}$), à distance d'un épisode aigu et malgré un traitement optimal.

4.3.2. Place de la spécialité

La nouvelle indication de l'association salmétérol/fluticasone permet le traitement des patients ayant un VEMS < 60% de la valeur théorique, des antécédents d'exacerbations répétées, et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu, cependant, selon les recommandations GOLD actualisées en novembre 2008⁴ (les recommandations de la SPLF datant de 2003 sont en cours de révision), les associations corticoïde/bronchodilatateur LA restent réservées aux patients atteints de BPCO sévère avec un VEMS < 50% de la valeur théorique et des exacerbations répétées. Une exploration fonctionnelle respiratoire doit être réalisée pour confirmer le stade de sévérité de la BPCO avant de traiter par SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose.

A noter qu'aucune étude de dose n'a été réalisée et que cette spécialité, comprenant un corticoïde inhalé à forte dose (1000 µg/jour de fluticasone équivalents à 2000 µg/jour de bécloéthasone), administrée au long cours, est destinée à des patients qui, fragilisés à la fois par l'âge et la sévérité de la maladie, seront plus sensibles aux effets indésirables liés des corticoïdes inhalés, en particulier les pneumonies.

4.4. **Population cible**

La population cible de SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose dans la nouvelle indication correspond aux patients atteints de BPCO ayant un VEMS < 60% de la valeur théorique et ayant des exacerbations répétées et des symptômes malgré un traitement bronchodilatateur continu.

D'après les données épidémiologiques françaises^{5, 6, 7, 8, 9} disponibles, environ 3,5 millions de personnes seraient atteintes de bronchite chronique avec une évolution vers une BPCO dans un tiers des cas soit chez environ 1.150.000 patients.

Selon les données épidémiologiques européennes^{10, 11} disponibles, les formes sévères (VEMS < 50 % de la valeur théorique) représentent environ 25% des patients atteints de BPCO, soit 288.000 patients. Selon ces mêmes données, les formes modérées (50% ≤ VEMS < 70% de la valeur théorique) représentent environ 40% des BPCO. En faisant l'approximation d'une répartition égale entre les formes avec VEMS de 50 à 59% de la valeur théorique et celles avec un VEMS de 60 à 69% de la valeur théorique, on peut estimer à environ 20% la proportion des formes modérées avec un VEMS de 50 à 59%, soit 230.000. Au total, la population des patients ayant une BPCO caractérisée par un VEMS < 60% de la valeur théorique peut être estimée environ 518.000.

Aucune donnée épidémiologique ne permet d'estimer la population des patients ayant des symptômes persistants et des exacerbations répétées malgré un traitement bronchodilatateur continu. Selon les données des études cliniques précédentes, on peut considérer qu'environ 30 % des patients à ce stade de sévérité ont au moins 2 exacerbations/an soit 155.000.

Dans la mesure où le produit a déjà une indication dans l'asthme, il convient d'exclure de la population cible la part des patients ayant un asthme associé. D'après les données disponibles^{2, 12}, environ 20% des patients atteints de BPCO souffrent également d'asthme.

⁴ <http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=2003>

⁵ Recommandations de la SPLF (1997)

⁶ Huchon et al. The European Respiratory Society Annual Congress (2001)

⁷ Huchon. La presse médicale (2001)

⁸ Huchon et al. European Respiratory Journal (2002)

⁹ Neurkich et Perdrizet. Revue des Maladies Respiratoires (1998)

¹⁰ Pena et al. IBERPOC multicenter epidemiological study. CHEST 2000

¹¹ Zielinski J et al. Pneumolol. Alergol. Pol. (2000)

¹² Lundbäck et al. Eur. J. Epidemiol (1993)

Sur cette base, la population cible DE SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose dans la nouvelle indication, supplémentaire à celle déjà traitée pour asthme, ne devrait pas excéder 125.000 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans la nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement

65%.