



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

18 juillet 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 17 janvier 2006 (JO du 28 décembre 2007)

**SERETIDE 50/25 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé**

Flacon de 120 doses (CIP : 356 586-6)

**SERETIDE 125/25 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé**

Flacon de 120 doses (CIP : 356 587-2)

**SERETIDE 250/25 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé**

Flacon de 120 doses (CIP : 356 588-9)

**SERETIDE DISKUS 250/50 microgrammes par dose, poudre pour inhalation en récipient unidose**

Boîte de 60 doses avec distributeur (CIP : 3545 97-0)

**SERETIDE DISKUS 100/50 microgrammes par dose, poudre pour inhalation en récipient unidose**

Boîte de 60 doses avec distributeur (CIP : 354 593-5)

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

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

**GLAXOSMITHKLINE**

fluticasone (propionate de), salmétérol (xinafoate de)

liste I

Code ATC : R03AK06

Date de l'AMM : spécialités SERETIDE : 28/03/2001  
spécialités SERETIDE DISKUS : 26/06/2000

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

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

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Fluticasone (propionate de), salmétérol (xinafoate de)

### 1.2. Indications

**SERETIDE 50/25 microgrammes/dose**

**SERETIDE 125/25 microgrammes/dose**

**SERETIDE 250/25 microgrammes/dose**

« 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. »

**SERETIDE DISKUS 100/50 microgrammes/dose**

**SERETIDE DISKUS 250/50 microgrammes/dose**

**SERETIDE DISKUS 500/50 microgrammes/dose**

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

Remarque : le dosage Seretide Diskus 100/50 microgrammes/dose, n'est pas adapté au traitement de l'asthme sévère de l'adulte et de l'enfant.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Seretide est indiqué en 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.

**NB : seul le dosage SERETIDE DISKUS 500/50 microgrammes/dose est adapté au traitement de la BPCO. »**

### 1.3. Posologie

« Voie inhalée uniquement.

Il conviendra d'informer le patient que pour observer un effet optimal du traitement, Seretide doit être administré quotidiennement même lorsque les symptômes sont améliorés.

Le médecin devra vérifier régulièrement que le dosage prescrit de Seretide est bien adapté à l'état clinique du patient. Il ne sera modifié que sur avis médical.

Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace. Lorsque les symptômes sont contrôlés par la plus faible posologie recommandée en deux prises par jour, l'administration d'un corticoïde inhalé seul sera alors envisagée. Il pourra être également envisagé de réduire la posologie de Seretide à une prise par jour, si le médecin estime nécessaire de maintenir un traitement par bêta-2 mimétique longue durée d'action pour le contrôle des symptômes. L'horaire de la prise de Seretide sera alors fonction de la fréquence d'apparition des symptômes. Si la prédominance des symptômes est nocturne, Seretide sera administré le soir ; si elle est diurne, Seretide sera administré le matin.

Le dosage de Seretide qui sera prescrit au patient devra correspondre à la dose de fluticasone adaptée à la sévérité de son asthme. Il convient de souligner que le dosage Seretide 50/25 microgrammes/dose, n'est pas adapté au traitement de l'asthme sévère de l'adulte et de l'enfant. Chez les sujets asthmatiques, le propionate de fluticasone est aussi efficace que les autres corticoïdes administrés par voie inhalée à environ la moitié de la dose quotidienne. Par exemple, administrés par voie inhalée, 100 microgrammes de propionate de fluticasone sont approximativement équivalents à 200 microgrammes de dipropionate de béclométazone (formulation avec CFC) ou de budésonide. Si les dosages disponibles de cette association fixe ne répondent pas aux nécessités pour ajuster les posologies en fonction de l'état du patient, bêta-2 agonistes et/ou corticoïdes devront être prescrits individuellement.

**SERETIDE 50/25 microgrammes/dose**  
**SERETIDE 125/25 microgrammes/dose**  
**SERETIDE 250/25 microgrammes/dose**

#### Posologie préconisée

*Adultes et adolescents de 12 ans et plus :*

Deux inhalations de 50 microgrammes de propionate de fluticasone et 25 microgrammes de salmétérol 2 fois par jour

ou

Deux inhalations de 125 microgrammes de propionate de fluticasone et 25 microgrammes de salmétérol 2 fois par jour

ou

Deux inhalations de 250 microgrammes de propionate de fluticasone et 25 microgrammes de salmétérol 2 fois par jour

*Enfants de 4 ans et plus :*

Deux inhalations de 50 microgrammes de propionate de fluticasone et 25 microgrammes de salmétérol 2 fois par jour.

CHEZ L'ENFANT, LA DOSE MAXIMALE DE PROPIONATE DE FLUTICASONE PAR VOIE INHALEE QUI EST PRECONISEE EST DE 100 MICROGRAMMES, 2 FOIS PAR JOUR.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Seretide chez les enfants de moins de 4 ans.

Lorsqu'il est mis en évidence chez le patient (en particulier chez le jeune enfant) une mauvaise synchronisation main/poumon empêchant la coordination des mouvements inspiration/déclenchement de l'appareil, l'utilisation d'une chambre d'inhalation adaptée est indiquée (voir rubrique 4.4).

*Sujets à risque :*

Il n'y a pas lieu d'ajuster les doses chez les sujets âgés ou atteints d'insuffisance rénale. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Seretide chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Vérification du fonctionnement du dispositif :

Avant la première utilisation, afin de vérifier le bon fonctionnement du dispositif, libérer des bouffées de produit dans l'air jusqu'à ce que le compteur indique 120 doses. Pour cela, après avoir retiré le capuchon de l'embout buccal en exerçant une pression de chaque côté, bien agiter l'inhalateur et presser sur la cartouche. Si le dispositif n'a pas été utilisé depuis une semaine ou plus, retirer le capuchon de l'embout buccal, bien agiter l'inhalateur et libérer deux bouffées de produit dans l'air. Chaque fois que l'inhalateur est déclenché, le nombre de doses est décompté.

**SERETIDE DISKUS 250/50 microgrammes/dose**

**SERETIDE DISKUS 100/50 microgrammes/dose**

**SERETIDE DISKUS 500/50 microgrammes/dose**

Posologie préconisée :

Asthme

*Adultes et adolescents de 12 ans et plus :*

une inhalation de 100 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol 2 fois par jour  
ou

une inhalation de 250 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol 2 fois par jour  
ou

une inhalation de 500 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol 2 fois par jour

*Enfants de 4 ans et plus :*

une inhalation de 100 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol 2 fois par jour.

Chez l'enfant, la dose maximale de propionate de fluticasone par voie inhalée qui est préconisée est de 100 microgrammes, 2 fois par jour.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Seretide Diskus chez les enfants de moins de 4 ans.

**SERETIDE DISKUS 500/50 microgrammes/dose**

Posologie préconisée :

Bronchopneumopathie chronique obstructive

*Adultes :*

une inhalation de 500 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol 2 fois par jour.

*Populations à risque :*

Il n'y a pas lieu d'ajuster les doses chez les sujets âgés ou atteints d'insuffisance rénale.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Seretide chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Utilisation du Diskus

Après ouverture du dispositif, pousser le levier pour préparer une dose. L'embout buccal sera ensuite placé entre les lèvres, la dose peut alors être inhalée, après quoi le dispositif sera refermé. »

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

### Avis de la Commission du 27 septembre 2000

Inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités de SERETIDE DISKUS 100/50 µg/dose, 250/50 µg/dose, 500/50 µg/dose.

« Le service médical rendu par SERETIDE DISKUS dans l'asthme est important.

Compte tenu de l'association du corticoïde au bêta-2 agoniste qui devrait permettre de limiter le nombre de patients asthmatiques prenant un bêta-2 agoniste de longue durée d'action sans traitement anti-inflammatoire de fond, SERETIDE DISKUS apporte une amélioration du service médical rendu (niveau IV) en terme d'observance par rapport à l'administration séparée d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action et d'un glucocorticoïde. »

### Avis de la Commission du 27 juin 2001

Inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités de SERETIDE 50/25 µg/dose, 125/25 µg/dose, 250/25 µg/dose.

« Le service médical rendu par SERETIDE est important. »

« SERETIDE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à SERETIDE DISKUS (complément de gamme). »

### Avis de la Commission du 5 février 2003

Modification du résumé des caractéristiques du produit dans la rubrique « posologie et mode d'administration ». Dont acte.

### Avis de la Commission du 14 janvier 2004

Modification des conditions d'inscription de SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose pour une extension d'indication au traitement symptomatique de la BPCO sévère.

« Le service médical rendu par SERETIDE DISKUS 500/50 µg par dose est faible.

SERETIDE DISKUS 500/50 µg par dose n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à la prise en charge habituelle de ces patients. »

### Avis de la Commission du 19 janvier 2005

Demande d'extension à l'enfant (4 ans et plus) de l'indication asthme.

« SERETIDE 50/25 µg/dose n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à SERETIDE DISKUS 100/50 µg/dose. »

### Avis de la Commission du 30 novembre 2005

Demande d'inscription pour un conditionnement trimestriel.

« Dans l'asthme, le service médical rendu par ces spécialités (Boîte de 3 dispositifs de 60 doses) est insuffisant du fait de leur présentation en conditionnement trimestriel qui n'est pas approprié compte tenu :

- des fluctuations de la sévérité de la maladie qui nécessitent une adaptation fréquente du traitement et
- de fréquents problèmes d'observance chez les asthmatiques, ce qui nécessite également un suivi régulier des patients.

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. »

### Avis de la Commission du 5 juillet 2006

Renouvellement d'inscription.

Le service médicale rendu par les spécialités SERETIDE et SERETIDE DISKUS dans l'asthme est important.

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

« Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

La Commission de la Transparence :

- souhaite être informée des premiers résultats de l'étude de SERETIDE dans l'asthme réalisée par les généralistes et les pneumologues
- est en attente du protocole de l'étude dans la BPCO demandée lors de son avis du 14 janvier 2004. »

#### Avis de la Commission du 27 mai 2009

Modification de l'indication BPCO : « 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. »

#### 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 GTNDO<sup>1</sup>). 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. »

#### Amélioration du service médical rendu :

<sup>1</sup> Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)  
Avis 3 modifié le 10 janvier 2013

« 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 MEDICAMENTS COMPARABLES

#### 3.1. Classement ATC (2011)

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

#### 3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

##### 3.2.1. Médicaments strictement comparables

**SERETIDE 50/25 microgrammes/dose,  
SERETIDE 125/25 microgrammes/dose,  
SERETIDE 250/25 microgrammes/dose,  
SERETIDE DISKUS 100/50 microgrammes/dose :  
SERETIDE DISKUS 250/50 microgrammes/dose,**

Bronchodilatateurs de longue durée d'action en association fixe avec un corticoïde indiqués dans le traitement continu de l'asthme :

Budésonide + formotérol : SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg/dose,  
200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose

Béclométasone + formotérol : FORMODUAL 100/6 µg/dose  
INNOVAIR 100/6 µg/dose

**SERETIDE DISKUS 500/50 microgrammes/dose :**

Bronchodilatateurs de longue durée d'action en association fixe avec un corticoïde indiqués dans le traitement continu de l'asthme et le traitement symptomatique continu de la BPCO :

Budésonide + formotérol : SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg/dose,  
200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose

Ces spécialités ont un SMR important dans l'asthme et modéré dans la BPCO.

Dans la BPCO, leur indication est limitée au 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.

##### 3.2.2. Médicaments non strictement comparables

Bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de longue durée d'action, sous forme inhalée, indiqués dans le traitement symptomatique continu de l'asthme, en association avec un corticoïde inhalé administré de façon concomitante.

Ces spécialités ont un service médical rendu important.

### 3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Dans l'asthme, il s'agit des autres spécialités indiquées dans le traitement continu de l'asthme : bêta-2 agonistes oraux de longue durée d'action, de corticoïdes inhalés ou oraux, de méthylxanthines (théophyllines), antileucotriènes (montélukast), anti-IgE (omalizumab). Dans la BPCO, il s'agit des autres spécialités indiquées dans le traitement symptomatique continu de la BPCO : anticholinergiques de courte durée d'action, bêta-2 agoniste de longue durée d'action indiqué uniquement dans la BPCO (indacatérol), anticholinergique de longue durée d'action (tiotropium).

## 4 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

### 4.1. Efficacité

#### Asthme

Le laboratoire a fourni :

- chez l'adulte, 3 études comparatives, randomisées, réalisées en double aveugle, ayant évalué l'intérêt d'une stratégie de réduction de dose avec SERETIDE chez des patients dont l'asthme est contrôlé (Bateman, 2006<sup>2</sup> ; Godard, 2008<sup>3</sup> ; Reddel 2010<sup>4</sup>) ;
- chez l'enfant, 1 méta-analyse (Chroinin, 2009<sup>5</sup>) et 2 études randomisées ayant comparé deux stratégies de traitement, l'addition de au propionate de fluticasone par rapport au doublement du propionate de fluticasone (De Blic, 2009<sup>6</sup> ; Gappa, 2009<sup>7</sup>). Une dernière étude (Lemanske, 2010<sup>8</sup>) a comparé trois stratégies de traitement, le maintien de la dose de propionate de fluticasone, l'addition de salmétérol ou de montélukast à cette même dose de propionate de fluticasone.

#### ➤ Etudes chez l'adulte

#### **Bateman (2006) :**

Des patients ayant un asthme mal contrôlé par bêta-2 agoniste de courte ont été inclus et traités en ouvert par l'association propionate de fluticasone (PF)/salmétérol 250/50 µg 2 fois par jour pendant 12 semaines. Les patients ayant atteint un bon contrôle de l'asthme durant les 4 dernières semaines ont été randomisés pour recevoir pendant 12 semaines soit l'association PF/salmétérol à posologie réduite (100/50 µg 2 fois par jour, n = 246), soit le PF seul en maintenant la dose de 250 µg 2 fois par jour (n = 238).

L'amélioration du DEP obtenue au cours de la période en ouvert a été maintenue dans le groupe PF/salmétérol 100/50 µg 2 fois par jour (variation moyenne ajustée par rapport à la fin de la période en ouvert de -0,3 L/min) mais pas dans le groupe PF 250 µg 2 fois par jour (p<0,001).

<sup>2</sup> Bateman ED et al. Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down. *Allergy Clin Immunol* 2006;117:563-70

<sup>3</sup> Godard P et al. Maintaining asthma control in persistent asthma: comparison of three strategies in a 6-month double-blind randomised study. *Respiratory Medicine* 2008;102:1124-1131

<sup>4</sup> Reddel HK et al. Down-titration from high-dose combination therapy in asthma: removal of long acting β2-agonist. *Respiratory Medicine* 2010;104:1110-1120

<sup>5</sup> 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

<sup>6</sup> De Blic J et al. Salmeterol/fluticasone propionate vs. Double dose fluticasone propionate on lung function and asthma control in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:763-771

<sup>7</sup> Gappa M et al. Add-on salmeterol compared to double dose fluticasone in pediatric asthma :a double-blind, randomized trial (VIAPAED). *Pediatric Pulmonology* 2009;44:1132-1142

<sup>8</sup> Lemanske RF Jr. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma while receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med* 2010



**Godard (2008) :**

Des patients avec un asthme contrôlé par corticoïde inhalé et bêta-2 agoniste de longue durée d'action ont été randomisés pour recevoir pendant 24 semaines l'un des traitements suivants :

- PF/salmétérol 250/50 µg 2 fois par jour (n = 154)
- PF/salmétérol 100/50 µg 2 fois par jour (n = 156)
- PF 250 µg 2 fois par jour (n = 154)

L'association PF/salmétérol 100/50 µg 2 fois par jour a été non-inférieure à l'association PF/salmétérol 250/50 µg 2 fois par jour pour maintenir le DEP du matin durant les 12 premières semaines alors que le PF 250 µg 2 fois par jour n'a pas démontré sa non-infériorité par rapport à l'association PF/salmétérol 250/50 µg 2 fois par jour.

**Reddel (2010) :**

Des patients dont l'asthme a été contrôlé par l'association salmétérol/PF 500/50 µg 2 fois par jour après 12 semaines de traitements ont été randomisés pour recevoir l'un des traitements suivants avec réduction de la dose décidée toutes les 8 semaines en fonction du contrôle de l'asthme pendant une durée de 52 semaines :

- PF/salmétérol 500/50 µg 2x/j puis 250/50 µg 2x/j puis 100/50 µg 2x/j puis 100/50 µg 1x/j et arrêt du traitement
- PF 500 µg 2x/j puis 250 µg 2x/j puis 100 µg 2x/j puis 100 µg 1x/j et arrêt du traitement.

Les patients traités par l'association PF/salmétérol ont pu réduire leur dose de PF de façon plus importante que les patients traités par PF seul tout en maintenant le contrôle de l'asthme (dose minimale efficace de 534 µg dans le groupe Pf/salmétérol vs 724 µg dans le groupe PF, OD = 3,37, IC<sub>95%</sub> = 1,33 ; 8,16], p = 0,005).

➤ Etudes chez l'enfant

**Chroinin (2009), de Blic (2009) et Grappa (2009) :**

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 le corticoïde inhalé seul.

La méta-analyse (Chroinin, 2009) ayant inclus 7 études comparatives, randomisées, a montré 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 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.

**Lemanske (2010) :**

Des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints d'asthme léger à modéré ont été traités pendant 2 à 8 semaines par PF 100 µg 2 fois par jour. A l'issue de cette période, les patients dont l'asthme était insuffisamment contrôlé ont été randomisés, en cross-over (3 périodes de 16 semaines), dans l'un des trois groupes suivants :

- augmentation de la dose de PF à 250 µg 2x/jour
- maintien de la dose de PF et addition de salmétérol : PF/salmétérol 100/50 µg 2x/jour
- maintien de la dose de PF de 100 µg 2x/jour et addition de montélukast 5 ou 10 mg/jour

Le critère principal de jugement était la réponse différentielle aux trois traitements. L'un des traitements était considéré comme meilleur qu'un autre à partir des paramètres évalués dans l'ordre et aux seuils suivants :

- la nécessité d'un traitement corticoïde oral par prednisolone pour exacerbation (seuil : au moins 180 mg en moins sur la période)

- le nombre de jours annualisé de contrôle de l'asthme sur les 12 dernières semaines de la période, ajusté sur les différences saisonnières (seuil : augmentation  $\geq 31$  jours) ; un jour de contrôle de l'asthme est défini par l'absence de traitement de secours, de symptômes, d'un traitement de l'asthme autre que ceux de l'étude, de visite imprévue de soin pour asthme et de DEP  $\leq 80$  % de la valeur de référence prédéterminée
- le VEMS (seuil : augmentation  $\geq 5$  % à la fin de la période).

Si aucun seuil n'était atteint, toutes les périodes avaient le même rang et le patient était considéré comme n'ayant pas une réponse différentielle aux traitements.

Lorsqu'un des seuils était atteint, les suivants étaient ignorés et la période était considérée comme meilleure à celle à laquelle elle était comparée.

Si au moins une des périodes était meilleure qu'une autre, il était considéré que le patient avait une réponse différentielle au traitement.

Il a été observé que 161 patients (soit 98 % de l'effectif) avaient eu une réponse différentielle ( $p = 0,001$  par rapport aux 25 % de l'hypothèse nulle).

Dans l'analyse par comparaison appariée, il a été mis en évidence une supériorité du traitement comportant l'addition du salmétérol au PF par rapport :

- à l'addition de montélukast au PF : 52 % vs 34 % ( $p = 0,02$ )
- à l'augmentation de la dose de PF : 54 % vs 32 % ( $p = 0,004$ )

Les réponses à l'addition de montélukast ou l'augmentation de la dose de PF n'ont pas été différentes.

## **BPCO**

Après analyse de la littérature, le laboratoire a retenu 6 études :

- 2 études randomisées, en double aveugle, ayant comparé l'association budésonide/formotérol à l'association PF/salmétérol (Partridge, 2009<sup>9</sup> ; Lindberg, 2007<sup>10</sup>) en termes de rapidité d'action : ces études ne seront pas décrites ci-après dans la mesure où il s'agit d'études à très court terme (1 semaine ou 1 prise unique) qui ne sont pas de nature à modifier le SMR de l'association PF/salmétérol.
- 1 étude randomisée, en double aveugle, ayant comparé l'association PF/salmétérol au salmétérol seul (Kardos, 2007<sup>11</sup>)
- 3 études randomisées, en double aveugle, ayant comparé l'addition du tiotropium à l'association PF/salmétérol à celle du tiotropium au salmétérol (Aaron, 2007<sup>12</sup>), ou l'association PF/salmétérol au tiotropium (Wedzicha, 2008<sup>13</sup> ; Singh, 2008<sup>14</sup>). L'étude Singh (2008) ne sera pas détaillée ci-après dans la mesure où elle a comporté peu de patients ( $n = 30$ ) et où les patients ont été traités pendant un temps très court (2 semaines).

### ➤ Comparaison fluticasone/salmétérol vs salmétérol

#### **Kardos (2007)**

Des patients ayant une BPCO sévère avec des exacerbations fréquentes ( $n = 998$ ) ont été randomisés pour recevoir 2 inhalations par jour de l'association PF/salmétérol 500/50  $\mu\text{g}$  ou de salmétérol 50  $\mu\text{g}$ . Après 44 semaines de traitement, le nombre d'exacerbations modérées (modification du traitement dont l'addition d'antibiotiques ou de corticoïdes oraux) à sévères (hospitalisation ou visite aux urgences) ont été significativement moins fréquentes avec

<sup>9</sup> Partridge MR et al. Effect on lung function and morning activities of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD. *Ther Adv Respir Dis* 2009;3(4):1-11

<sup>10</sup> Lindberg A et al. Fast onset of effect of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease and reversible airway obstruction. *Respiology* 2007;12:732-739

<sup>11</sup> Kardos P et al. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:144-149

<sup>12</sup> Aaron SD et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-555

<sup>13</sup> Wedzicha JA et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26

<sup>14</sup> Singh D et al. Superiority of « triple » therapy with bromide versus individual components in salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium moderate to severe COPD. *Thorax* 2008;63:592-598

l'association PF/salmétérol qu'avec le salmétérol (0,92 vs 1,4/patient/an, RR = 0,65, IC<sub>95%</sub> = [0,57 ; 0,76], p<0,0001). Le délai moyen de survenue de la 1<sup>ère</sup> exacerbation a été de 128 avec l'association et de 93 jours avec le salmétérol (HR = 1,47, IC<sub>95%</sub> = [1,21 ; 1,79]).

Une différence statistiquement significative en faveur de l'association a aussi été observée sur le DEP du matin (18 L/min vs 4,4 L/min, p = 0,0126) et sur la diminution d'au moins 4 points (cliniquement pertinente) du score SGRQ (41,7 % vs 30 %, p = 0,0019). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur la variation du VEMS.

➤ Comparaison fluticasone/salmétérol vs tiotropium

**Wedzicha (2008) :**

Des patients ayant une BPCO sévère à très sévère (n = 1323) ont été randomisés pour recevoir soit l'association PF/salmétérol 500/50 µg 2x/jour, soit le tiotropium 18 µg 1 x/jour. Après 2 ans de traitement, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les traitements sur la survenue des exacerbations. La différence observée en termes de qualité de vie mesurée par le score SGRQ, bien que statistiquement significative en faveur de l'association PF/salmétérol, n'est pas cliniquement pertinente. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur la variation du VEMS. Le pourcentage d'arrêts d'étude a été de 34,5 % avec l'association PF/salmétérol et de 41,7% avec le tiotropium. Les principales causes d'arrêt ont été un événement indésirable, le retrait du consentement, une exacerbation de la BPCO ou le manque d'efficacité.

➤ Comparaison de l'addition du tiotropium à l'association fluticasone/salmétérol à l'addition du tiotropium au salmétérol

**Aaron (2007) :**

Des patients ayant une BPCO modérée à sévère (n = 449) ont été randomisés pour recevoir en plus du tiotropium 18 µg 1x/jour :

- PF/salmétérol 250/25 µg 2x/jour
- salmétérol 25 µg 2x/jour
- placebo

Après 52 semaines de traitement, il n'a pas été observé de différence statistiquement significative sur la survenue d'exacerbations modérées à sévères entre les groupes ayant comme traitement associé au tiotropium l'association PF/salmétérol ou le salmétérol vis-à-vis du groupe placebo. A noter que dans cette étude les arrêts prématurés de l'étude ont concerné 47 % du groupe tiotropium + placebo, 43 % du groupe tiotropium + salmétérol et 26 % du groupe tiotropium + PF/salmétérol. Dans la majorité des cas (74 % des patients du groupe tiotropium + placebo, 70 % des patients du groupe tiotropium + salmétérol et 54 % des patients du groupe tiotropium + PF/salmétérol), la cause de l'arrêt de l'étude était liée à une mauvaise efficacité nécessitant de modifier le traitement par une association corticoïde inhalé/bêta-2 agoniste de longue durée d'action.

#### **4.2. Effets indésirables**

Suite à l'analyse des données issues des PSUR couvrant les périodes du 01/11/2004 au 31/10/2008, du 01/11/2008 au 30/04/2009 et du 01/05/2009 au 31/10/2009, le RCP a été modifié de la façon suivante :

- ajout de l'augmentation de la pression artérielle systolique/fréquence cardiaque et de l'hypokaliémie dans les sections « Mises en garde et précautions d'emploi » et « Surdosage » (en relation avec le salmétérol) ainsi que l'ajout des réactions/choc anaphylactique et bronchospasme (en relation avec le salmétérol) dans la section « Effets indésirables » ;
- ajout des pneumonies dans les sections « Mises en garde et précautions d'emploi » et « Effets indésirables » suite à l'augmentation des cas de pneumonies rapportés chez les patients ayant une BPCO inclus dans les études cliniques avec SERETIDE ;
- inclusion des informations sur la vérification de l'absence de corps étrangers dans les doseurs de GSK (section « Mode d'utilisation/conserver ») suite à la revue des cas de

notification d'inhalation de corps étrangers rapportés avec les aérosols-doseurs de VENTOLINE ;

- modification de la fréquence des crampes musculaires (en relation avec le salmétérol) dans la section « Effets indésirables » qui passe de rare à fréquente ;
- ajout de la prolongation de l'intervalle QTc sur l'ECG en association avec l'interaction médicamenteuse salmétérol/kétoconazole dans les sections « Mises en garde et précautions d'emploi » et « Interactions médicamenteuses » ;
- ajout des contusions dans la section « Effets indésirables ».

Les revues cumulatives d'événements indésirables sont en cours d'analyse : baisse du niveau de conscience, vision floue, asthénopie, irritation de l'arbre bronchique, syndrome de Churg-Strauss, pneumonie et infections des voies aériennes supérieures.

### 4.3. Conclusion

Dans l'asthme, le laboratoire a fourni des études comparant différentes stratégies de traitement : réduction des doses de l'association PF/salmétérol (3 études chez l'adulte) ou addition de salmétérol au PF comparée au doublement du PF (4 études chez l'enfant). Ces données confirment l'intérêt de l'association PF/salmétérol dans le traitement de l'asthme.

Dans la BPCO, deux études ont évalué l'efficacité de l'association PF/salmétérol à des bronchodilatateurs de longue durée d'action :

- L'association PF/salmétérol 500/50 µg (2x/j) a été comparée au salmétérol 50 µg (2x/j) chez des patients ayant une BPCO sévère avec des exacerbations fréquentes. Après 44 semaines, la fréquence des exacerbations modérées à sévères a été moins fréquente avec l'association PF/salmétérol (0,92 vs 1,4/patient/an, RR = 0,65, IC<sub>95%</sub> = [0,57 ; 0,76], p<0,0001). Le délai moyen de survenue de la 1<sup>ère</sup> exacerbation a été de 128 avec l'association et de 93 jours avec le salmétérol (HR = 1,47, IC<sub>95%</sub> = [1,21 ; 1,79]).
- L'association PF/salmétérol 500/50 µg (2x/jour) a été comparée au tiotropium 18 µg (1x/jour) chez des patients ayant une BPCO sévère à très sévère. Après 2 ans, de traitement, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes en termes de fréquence des exacerbations.

Par ailleurs, l'ajout de tiotropium à l'association PF/salmétérol 500/50 µg a été comparé à l'ajout de tiotropium au salmétérol et au placebo chez des patients ayant une BPCO modérée à sévère. Après 52 semaines de traitement, aucune différence statistiquement significative sur la fréquence des exacerbations modérées à sévères n'a été observée entre les groupes PF/salmétérol + tiotropium et placebo + tiotropium d'une part, et entre les groupes salmétérol + tiotropium et placebo + tiotropium d'autre part.

Ces résultats confirment les résultats inconstants et la difficulté à mettre en évidence l'efficacité de l'association PF/salmétérol chez les patients atteints de BPCO sur la fréquence des exacerbations.

Les nouvelles données de tolérance issues des rapports périodiques de pharmacovigilance ont conduit à la modification du RCP pour signaler notamment les risques d'augmentation de la pression artérielle, d'augmentation de l'intervalle QTc sur l'ECG, de réactions/chocs anaphylactiques, de bronchospasme et de pneumonie.

## 5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

### 5.1. Etudes observationnelles

#### 5.1.1. Asthme : étude OSCIGEN

Dans le cadre de la convention signée en avril 2003 avec le CEPS pour ses deux spécialités, SERETIDE et FLIXOTIDE, le laboratoire GSK s'était engagé à mettre en place une étude observationnelle sur l'utilisation de ces produits dans les conditions réelles. Le laboratoire GSK a donc mené une étude (OCSIGEN) sur les conditions d'utilisation en pratique réelle des corticoïdes inhalés (CI) comportant deux volets (en médecine générale et en pneumologie) de méthodologie différente. Cette étude réalisée de mai 2004 à mars 2007 (volet MG) et de septembre 2005 à avril 2009 (volet pneumologie), auprès de patients asthmatiques, avait pour objectifs de :

- décrire les conditions d'utilisation du propionate de fluticasone (PF) et des autres corticoïdes inhalés en situation pragmatique de médecine de ville, évaluer la sévérité des patients traités, mesurer l'adéquation de la prise en charge avec les recommandations nationales ;
- étudier les facteurs associés à la prise en charge des patients asthmatiques.

Le protocole a été validé par l'Observatoire National des Prescriptions et Consommations de médicaments en 2003 (volet MG) et en 2004 (volet pneumologie).

#### ➤ Méthodologie :

##### **Volet Médecine Générale (MG) :**

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle réalisée en France auprès de 418 médecins généralistes (MG) avec un **suivi de patients asthmatiques pendant 2 ans**.

L'étude OCSIGEN a été proposée aux 881 MG tirés au sort parmi les 1200 MG du panel Thalès (CEGEDIM). Quatre cent dix-huit (47,5 %) d'entre eux ont accepté de participer dont 319 qui ont inclus au moins un patient (MG actifs : 36 % des MG du panel Thalès). Parmi les 6048 patients de la file active (Thalès, 2001-2004) potentiellement éligibles<sup>15</sup>, 1666 patients sont revenus consulter (pour asthme ou ont reçu une prescription d'anti-asthmatique) lors de la période d'inclusion (1 an, en 2004), et ont été retenus comme étant éligibles pour l'étude. **Parmi eux, 1116 ont été inclus**. Il faut noter qu'un tiers des patients de la file n'ont pas consulté leur médecin pour leur asthme durant la période d'inclusion ; un quart des patients de la file n'était pas éligible en raison d'une BPCO associée et 20,1 % ont refusé de participer.

**Parmi les 1116 inclus, 924 ont été analysés** (au moins une consultation de suivi et un suivi de plus de 6 mois ; délai minimum à considérer selon le conseil scientifique de l'étude). Les 192 patients non analysés étaient 18 patients exclus à l'inclusion (non confirmation des critères d'éligibilité (2 CI prescrits), **51 perdus de vue** (une seule consultation: inclusion) et **123 patients ont été exclus lors du suivi dont 95 en raison d'un suivi jugé trop court** par le comité scientifique (< 6 mois).

##### **Volet Pneumologue :**

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle de patients asthmatiques traités par CI par des pneumologues libéraux et hospitaliers. Elle a été proposée à la totalité des 2701 pneumologues libéraux et hospitaliers français (base CEGEDIM) par courrier et contact téléphonique. Seulement 153 (5,7 %) d'entre eux ont accepté de participer dont 67 ont inclus au moins un patient (médecins actifs). Il s'agissait de médecins hospitaliers dans 40,3 % des

<sup>15</sup> Respectant les critères d'inclusion : patient venu consulter au moins une fois pour asthme ou traité au moins une fois par antiasthmatique (R03) sur les 3 années (2001-2004) ; vu au moins deux fois par son MG au cours de l'année précédente ; âge supérieur ou égal à 15 ans ; mis sous CI lors d'une consultation dans les 6 derniers mois de la période historique ; une BPCO associée était un critère d'exclusion).

cas, de libéraux dans 19,4 % des cas et de médecins à activité mixte (libéral + vacations) dans 40,3 % des cas. **Ces médecins ont inclus 577 patients qui ont été suivis 2 ans** (1er inclus: 09/2005 - fin de suivi du dernier inclus : 04/2009). Ils devaient respecter les critères d'inclusion suivants : patient asthmatique, âgé de 15 ans ou plus, ayant consulté au moins deux fois l'année précédente, sous CI (au moins une prescription sur les 6 derniers mois) et venant consulter spontanément pour son asthme pendant la période d'inclusion. Les patients ayant une BPCO associée (notamment BPCO, bronchopneumopathie professionnelle et emphysème) ont été exclus. Parmi les 577 patients inclus, 566 ont été analysés à l'inclusion, 11 patients ont été exclus (non confirmation des critères d'éligibilité). 88,3 % (n=500) ont été revus en consultation ; 11,6 % ont été perdus de vue (n=66). **465 des 500 patients suivis ont été analysés, 35 patients ayant été exclus de l'analyse en raison d'un suivi jugé trop court** (moins de 6 mois) par le comité scientifique. On rappellera que le protocole initial prévoyait une inclusion de 1032 patients.

➤ **Principaux résultats :**

➔ **Les résultats pour le volet MG en termes de caractéristiques des patients montrent que :**

Plus de la moitié (56 %) était des femmes et l'âge moyen était de 53 ans.

L'ancienneté moyenne du diagnostic d'asthme dans la base Thalès était de 4,8 ans alors que l'ancienneté de l'asthme était de l'ordre de 18 ans (donnée mal renseignée dans Thalès).

En termes de sévérité de l'asthme selon un algorithme<sup>16</sup> à l'inclusion :

- 81,6 % des patients avaient une forme persistante modérée ou sévère (persistant modéré : 41,9%; persistant sévère : 39,7%)
- 11,9% des cas un asthme persistant léger et 6,5% une forme intermittente. En fin de suivi, cette répartition était similaire.

**La comparaison des caractéristiques des patients inclus dans les 2 volets de l'étude OCSIGEN** montre qu'elles sont globalement similaires en pneumologie à celles des patients du volet MG sur l'âge, le sexe et l'ancienneté de l'asthme. Les fumeurs sont moins représentés (8,2 % versus 16,7 % en MG). Un tiers des patients en pneumologie était inscrit en ALD (1/4 en MG) La sévérité de l'asthme était plus importante chez des patients suivis par un pneumologue ; seulement 0,6 % d'asthme intermittent versus 6,5 % en MG et 48,2 % d'asthme persistant sévère versus 39,7 % en MG (les formes persistantes, légères et modérées, représentant respectivement 9,2 % et 41,9 % des cas). Comme en MG, la répartition des patients selon le niveau de sévérité est assez proche entre la fin de suivi et l'inclusion.

➔ **Les résultats pour le volet MG en termes de traitements reçus par les patients montrent que :**

- A l'inclusion :

La répartition des patients selon les deux groupes de traitement était équilibrée [PF: n=441 (47,8 %) ; autre CI : n=483 (52,3 %)] mais la distribution des doses prescrites différait entre les deux groupes : le PF était plus souvent utilisé à dose élevée que les autres CI [64 % des 441 patients PF (30 % des 924 patients) vs 1% des patients sous autres CI (5,1% des 924)] ; il faut noter que 60 % des prescriptions d'un autre CI étaient réalisés à dose moyenne.

Le CI était associé à un bêta-2 mimétique de longue durée d'action ( $\beta$ 2LDA) dans 80,4 % des cas (743 patients) dont 62,0 % (573) sous association fixe (AF) et 18 % (170) sous association libre (AL) ; la prescription d'un CI seul ne concernait que 20 % des cas (6,3 % des patients sous PF et près d'un tiers des patients sous autre CI). Le PF était le plus souvent prescrit sous forme d'une association fixe avec un  $\beta$ 2LDA (Seretide ; n=365 ; 82,8 % des patients). En revanche, les autres CI n'étaient prescrits sous cette forme (AF : *Symbicort*) que dans 43 % des cas.

---

<sup>16</sup> algorithme (+ experts) : basé sur la classification clinique (C) et la classification thérapeutique (T) de GINA 2004 et comportant 4 stades (intermittent, persistant léger, persistant modéré, ou persistant sévère)  
Avis 3 modifié le 10 janvier 2013

### Lors du suivi :

Les modifications de la prise en charge ont été peu fréquentes puisque lors de la dernière consultation de suivi, 35,7 % des patients (330 patients) étaient traités par PF et 35 % par un autre CI (323), 29,3 % (271) n'étaient plus traité par CI lors de cette consultation. Parmi les 653 patients ayant eu une prescription à la dernière consultation, 81%(526) bénéficiaient de la même prescription qu'à l'inclusion.

En fin de suivi, le PF était toujours majoritairement (66 % des patients sous PF) utilisé à dose élevée et les autres CI majoritairement utilisés à dose moyenne (57 % des patients sous autre CI).

**La comparaison entre les deux volets des traitements prescrits est présentée.** Elle montre notamment :

- une moindre prescription de PF en pneumologie [44 % (n=206) *versus* 56 % (n=259) pour les autres CI] ; différence qui était moins marquée en MG (47 % *versus* 53 %)
- que les MG et pneumologues prescrivaient des posologies plus élevées de PF par rapport aux doses des autres CI.
- et, concernant l'association de traitements CI-β2LDA, les répartitions étaient assez proches de celles observées en MG avec toutefois moins de patients traités par des CI seuls (11,6 % vs 20 % en MG) ; 88,4 % des patients (411) recevaient cette association dont 67,7 % (315) sous association fixe (AF) et 20 % (96) sous association libre (AL). La prescription d'un CI seul ne concernait que 7,3 % des patients sous PF et 15 % des patients sous un autre CI.

Le PF était le plus souvent prescrit sous forme d'une association fixe avec un β2LDA (Seretide ; n=169 ; 82 % des patients). En revanche, les autres CI n'étaient prescrits sous cette forme (AF : Symbicort) que dans 56,4% des cas. Les pneumologues ont davantage modifié l'utilisation des CI (changement de dose ou de spécialité) que les MG : En effet, ils ont modifié la corticothérapie pour 36 % de leurs patients traités (à l'inclusion et en fin de suivi) versus 19 % en MG. En fin de suivi, 43,2 % des patients étaient sous PF, 52,5 % sous un autre CI et seuls 4,3 % des patients traités par un pneumologue n'étaient plus traités par CI lors de cette dernière consultation du suivi versus 29,3 % en MG.

Selon la sévérité de l'asthme, en MG, le PF était plus souvent prescrit à des patients sévères que les autres CI (51,7 % vs 28,8 % ; p<0,0001) ; il en était de même en fin de suivi. Des répartitions assez similaires du niveau de sévérité (pour l'inclusion et en fin de suivi) étaient constatées en pneumologie. Ces répartitions de niveau de sévérité selon le type de CI prescrit et selon le volet sont présentées dans le tableau ci-après.

**→ La fréquence des hospitalisations pour asthme en MG, lors des 3 mois précédant la consultation était de 1 % à l'inclusion et à la dernière consultation de suivi (4 % en pneumologie). Ce % était similaire pour les deux groupes, PF et autre CI, pour les deux volets. Sur la période de suivi (2 ans) 4,5 % des patients ont été hospitalisés pour asthme en MG (10 % pour le volet pneumologie).**

**→ La fréquence des séjours aux urgences sur ces 3 mois était de 1,4 % à inclusion (PF : 1,75 % ; autre CI : 1 %) et 0,5 % en fin de suivi (2,7 % à l'inclusion et 1,5 % en fin de suivi en pneumologie).**

**→ Les résultats concernant l'adéquation du traitement** (analyse de la pression thérapeutique selon la sévérité sur les algorithmes adaptés aux recommandations GINA 2004, traduisant l'adéquation de l'utilisation des CI aux recommandations), **montrent au cours de l'étude :**

En MG, la pression thérapeutique était trop élevée pour 8,8 % des patients et insuffisante dans 34,1 % des cas ; la prise en charge étant justifiée pour 57,1 % des patients. En pneumologie, ces proportions étaient respectivement de 6 %, 24,1 % et 69,9 %.

En MG, cette répartition était différente entre les patients sous PF et ceux traités par un autre CI (p <0,0001) avec une proportion de prise en charge justifiée plus **élevée** en cas de

traitement par PF (64,2 % vs 50,7 % en cas de traitement par un autre CI). La proportion de pression thérapeutique trop élevée était similaire entre les deux groupes PF et autres CI (PF : 10 %, autres CI : 7,7 %). **En pneumologie, ces proportions allaient dans le même sens et étaient de 79,1 % vs 62,5 % (différence significative) pour une prise en charge justifiée et de 6,3 % vs 5,8 % pour une pression thérapeutique trop élevée.**

➤ **En résumé :**

➔ **Résultats concernant l'adéquation au traitement :**

La proportion de patients ayant une corticothérapie de niveau de pression thérapeutique justifiée était plus élevée chez les pneumologues (69,9 %) qu'en MG (57,1 %), que ce soit pour le PF ou pour les autres CI. Et, pour les deux volets de l'étude, la proportion de patients recevant le PF à une dose justifiée était plus importante d'environ 15 % que chez ceux recevant un autre CI. La proportion de patients recevant une corticothérapie à une dose insuffisante pour la sévérité de leurs symptômes était plus élevée en MG qu'en pneumologie.

➔ **Résultats concernant le contrôle de l'asthme :**

Le contrôle de l'asthme (acceptable/non acceptable) a été évalué par les MG (ou les pneumologues) selon l'activité de la maladie au cours des 3 mois précédant l'inclusion, lors du suivi, notamment lors de la dernière consultation (sur les 3 mois précédents) et selon le traitement des patients.

**Le niveau de contrôle de l'asthme était globalement très bas et similaire entre les deux volets : 24 % à l'inclusion et 32-34% en fin de suivi.**

En MG, le contrôle n'était acceptable que pour 24,2 % des patients à l'inclusion et 34 % en fin de suivi. Dans le groupe des patients traités par PF, ce contrôle était acceptable pour 23,4 % des patients à l'inclusion et 31,1 % à la dernière visite. Dans le groupe des patients traités par un autre CI, ces proportions étaient de 25,1% et 37,1 %. En pneumologie, le contrôle était de niveau comparable avec le volet MG.

Que ce soit en MG ou en pneumologie, ces différences entre traitements (inclusion et suivi) n'étaient pas statistiquement significatives. Et dans le groupe de patients non traités par CI à la dernière consultation, le niveau de contrôle de l'asthme était du même ordre.

En MG, entre l'inclusion et la dernière visite, **22 % des patients sont passés d'un contrôle inacceptable à un contrôle acceptable** (PF : 21,3 % - autre CI : 23,4 %) ; 12 % restaient contrôlés (PF: 9,8 % - autre CI : 13,7 %) et **53 % des patients non contrôlés à l'inclusion, l'étaient toujours à la fin suivi** (PF : 55 % - autre CI : 52 %). En pneumologie, ces évolutions étaient assez similaires.

En MG, la proportion d'asthmes contrôlés a augmenté avec la pression thérapeutique ; 20 %, 38 %, 63 % respectivement en cas de pression thérapeutique insuffisante, justifiée et élevée. En pneumologie, ces proportions étaient de 16 %, 33 %, 93 %.

La comparaison des résultats concernant les trois indicateurs-clé de l'étude (sévérité de l'asthme, adéquation du traitement et contrôle de l'asthme) entre les deux volets et selon le type de CI est présentée dans le tableau ci-après.



**Tableau 1** : résultats sur les trois indicateurs-clé de l'étude (sévérité de l'asthme, adéquation du traitement et contrôle de l'asthme) entre les deux volets et selon le type de corticoïde inhalé

	Volet pneumologue		Volet MG	
	Autre CI N = 259	PF N = 206	Autre CI N = 483	PF N = 441
<b>Sévérité</b>				
Intermittent	0,4 %	1,0 %	7,2 %	5,7 %
Persistant léger	10,0 %	8,3 %	14,7 %	8,8 %
Persistant modéré	51,0 %	30,6 %	49,3 %	33,8 %
Persistant sévère	38,6 %	60,2 %	28,8 %	51,7 %
<b>Adéquation du traitement</b>				
Pression thérapeutique insuffisante	31,7 %	14,6 %	41,6 %	25,9 %
Pression thérapeutique justifiée	62,5 %	79,1 %	50,7 %	64,2 %
Pression thérapeutique élevée	5,8 %	6,3 %	7,7 %	10,0 %
<b>Contrôle</b>				
Acceptable à l'inclusion	24,4 %	23,4 %	25,1 %	23,4 %
Non acceptable à l'inclusion	75,6 %	76,6 %	75,0 %	76,6 %

**Les principaux résultats selon l'association ou non du CI à un  $\beta$ 2LDA sont :**

- en MG, une moindre sévérité de l'asthme et un meilleur contrôle en cas de traitement par CI seuls.
- **l'adéquation du traitement étant assez comparable que les patients soient sous CI seuls ou en association, et ce quelque soit le type de CI (PF ou autre CI).**

En pneumologie, ces constatations sont globalement assez proches.

➔ **Parmi les facteurs associés à la prescription de PF plutôt qu'un autre CI**, en MG, seuls l'âge (sujet plus jeune) et la plus grande sévérité de l'asthme (y compris mesure du DEP) ont été mis en évidence (en analyse multivariée). En pneumologie, la plus grande sévérité de l'asthme a été le seul facteur retrouvé.

➤ **Limites de l'étude :**

Parmi les limites de l'étude, il faut noter que :

Pour le volet MG, (outre les limites habituelles des études réalisées sur la base Thalès en termes de représentativité), la base Thalès ne permet pas d'avoir accès à l'intégralité de l'historique du malade ; notamment en cas de consultation chez un pneumologue, une modification de la prise en charge ne sera alors pas recueillie. Ceci peut être source de biais, d'autant que 52 % des asthmatiques seraient suivis au moins une fois par an par un spécialiste (en plus de leurs consultations en MG).

La taille de l'effectif analysé est très réduite (924 patients) par rapport aux 6048 patients (15,3 %) de la file active (ou aux 8589 patients initialement prévus dans le protocole). Toutefois, les précisions de pourcentages présentées pour un effectif de 924 patients restaient acceptables.

La comparaison des patients analysés aux patients éligibles non participants montrait des différences statistiquement significatives.

L'étude de la représentativité des médecins et des patients du volet pneumologue montre que les médecins actifs différaient de la population globale des pneumologues français sur le

type d'exercice (40 % d'activité mixte vs 21,7% en France) et sur leur implantation régionale (notamment une sous-représentation des médecins de l'Île de France)

Ils ne différaient pas des médecins inactifs sur le sexe, le type et la région d'exercice.

La comparaison des 112 patients non-suivis aux 465 patients suivis montre des caractéristiques assez semblables, en dehors du fait que les patients écartés de l'analyse sont plus jeunes (63 % de moins de 49 ans versus 48 %) et moins sévèrement atteints (8 % de formes persistantes sévères versus 19 %) comme c'est le cas en MG.

En revanche, la comparaison aux données de la littérature met en évidence que :

- La sévérité de l'asthme des patients OCSIGEN du volet MG semble plus importante que celle relevée dans les études publiées<sup>17, 18, 19, 20, 21, 22</sup>. En effet, une explication peut être que les patients devaient recevoir un CI à l'inclusion, tandis que les autres études avaient inclus des patients tout venant. Or, la prescription de CI ne se justifie qu'à partir d'un certain stade de sévérité. Il convient de souligner que la sévérité de l'asthme dans les deux études en population générale [INSTANT<sup>8</sup> et AIRE<sup>3</sup>] est sans doute sous-estimée du fait de l'impossibilité de mesurer le DEP (sa non prise en compte minimisant l'estimation de la sévérité),
- Le niveau de contrôle de l'asthme, pour le volet MG, est plus bas que dans l'étude en population générale [ESPS-IRDES<sup>4</sup>] mais similaire à celui rapporté dans les études ER'ASTHME<sup>5</sup> menée en MG et INSPIRE<sup>6</sup> réalisée auprès de MG et de spécialistes. Le laboratoire souligne que dans l'étude ESPS, où l'information est sollicitée directement auprès du patient par téléphone, le niveau de contrôle est probablement surestimé car les patients auraient tendance à minorer l'impact de leur maladie.
- Pour le volet Pneumologue, si les proportions diffèrent, elles vont dans le même sens et aboutissent à une l'argumentation assez similaire.

#### ➤ **Conclusion** :

Cette étude en vie réelle ne permet de répondre que partiellement à la demande du CEPS.

Le rapport présente de très nombreux résultats, essentiellement descriptifs, concernant une population de patients asthmatiques traités par CI depuis des durées variables, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats.

De plus, malgré l'argumentaire présenté sur la représentativité des médecins et des patients analysés, on ne peut exclure l'existence de biais non négligeables, notamment de recrutement des patients ou de biais liés aux sujets perdus de vue ou non analysés dont le nombre est conséquent. Ainsi, les capacités d'extrapolation de ces résultats semblent limitées.

La sévérité de l'asthme et le contrôle de l'asthme sont décrits à l'inclusion et lors du suivi. Cette étude met en évidence le mauvais contrôle de l'asthme que ce soit à l'inclusion ou en fin de suivi (10 % d'amélioration seulement), quel que soit le type de CI, et ce dans les deux cohortes ; le niveau de contrôle de l'asthme était en effet globalement très bas, de l'ordre de 24 % à l'inclusion et 32-34 % en fin de suivi (et similaire entre les deux volets).

On insistera sur le fait que ces patients sont mal contrôlés alors qu'ils bénéficient dans 80 % des cas d'un traitement par  $\beta$ 2LDA en association.

Des hypothèses explicatives peuvent être évoquées : un recours très limité à une adaptation de traitement (19 % des cas seulement) et notamment une adaptation fine des posologies impossible en cas d'associations fixes, une « pression thérapeutique insuffisante » (34 % de

<sup>17</sup> Vervloet D, Williams AE, Lloyd A, Clark TJH (2006) Costs of managing asthma defined by a derived Asthma Control Test™ score in seven European countries. Eur Respir Rev 15:17-23. [AIRE]

<sup>18</sup> Afrite a, Allonier C, Com-Ruelle L, Le Guen N (2008) L'asthme en France en 2006 : prévalence et contrôle de symptômes. Questions d'économie de la santé 138:1-8. [ESPS]

<sup>19</sup> Godard P, Huas D, Sohier B, Pribil C, Boucot I (2005) [Asthma control in general practice: a cross-sectional survey of 16,580 patients]. Presse Med 34:1351-1357. [ER'ASTHME]

<sup>20</sup> Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW (2006) Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. BMC Pulm Med 6:13. [INSPIRE]

<sup>21</sup> [SP' ASTHME]: Données non publiées- Disponible auprès de GSK

<sup>22</sup> [INSTANT]: Données non publiées- Disponible auprès de GSK

cas de «pression insuffisante»), ainsi qu'une possible mauvaise observance de ces traitements.

Il faut noter que l'étude OCSIGEN n'apporte pas suffisamment d'éléments d'information pour étayer ces hypothèses, en particulier sur l'observance de ces traitements qui n'a pas été relevée.

La commission est préoccupée de la très faible proportion de patients contrôlés malgré ces traitements qui figurent dans les recommandations

Ces résultats indiquent le besoin d'optimiser leurs conditions de prescription et de suivi en situation réelle de soins.

En termes de respect de l'AMM, du fait du schéma particulier de l'analyse de suivi de cette étude, il est difficile d'évaluer au vu des données disponibles l'adéquation de la prise en charge à l'initiation et l'évolution de cette prise en charge au cours des 2 ans de suivi. Les notions de niveau de pression thérapeutique (ou niveau d'adéquation des stratégies thérapeutiques avec les recommandations) bien qu'explicitées restent confuses. Les résultats sont des estimations dont la fiabilité peut être discutée et ne doivent donc être considérés qu'à titre indicatif.

### 5.1.2. Etudes dans la BPCO

En Janvier 2004, la Commission de la transparence avait souhaité la réalisation d'un suivi post-inscription des patients traités pour une BPCO par les associations corticoïdes + bronchodilatateur bêta2 de longue durée d'action. La demande spécifiait que « le laboratoire devra fournir les données suivantes :

- suivi de l'évolution clinique des patients
- description des caractéristiques des patients
- description des modalités de prescription et des conditions réelles d'utilisation (notamment de l'observance) des associations fixes
- mesure de l'impact des associations fixes sur la morbidité. »

Pour répondre à la demande de la Commission, le laboratoire a fourni, en 2006 le protocole de deux études : USB et EXACO. L'étude EXACO a été réalisée par la SPLF (Société de Pneumologie de Langue Française) et l'Association BPCO avec le soutien des laboratoires GlaxoSmithKline, Astra-Zeneca), Boehringer Ingelheim, Pfizer et Nycomed.

#### □ **Etude USB**

Il s'agit d'une étude observationnelle de suivi de patients atteints de BPCO et débutant un traitement par Sérétide Diskus 500/50µg/dose, en France, réalisée auprès de médecins généralistes (MG) ou de pneumologues. Les objectifs principaux étaient de décrire la population rejointe, les modalités de prescription et conditions réelles d'utilisation, l'évolution clinique des patients et d'évaluer l'impact des associations fixes sur la morbidité objective et sur la morbidité ressentie de la BPCO. L'objectif secondaire était d'évaluer le coût direct médical de la prise en charge de la BPCO en cas d'instauration d'un traitement par Sérétide. Le protocole a été validé par le groupe ISP en juillet 2007.

Sur les 6620 MG tirés au sort (base TVF de la CEGEDIM), 419 ont accepté de participer dont **162 (2,4%) ont été actifs** (inclusion d'au moins un patient). Sur les 2030 pneumologues tirés au sort (base TVF de la CEGEDIM), 177 ont accepté de participer dont **88 (4,3%) ont été actifs**.

Entre mars 2008 et juillet 2009, ces médecins ont inclus **710 patients** (352 en MG, 358 en pneumologie), le nombre prévu était de 267 par groupe. Les critères d'inclusion des patients étaient les suivants : patients atteints de BPCO, de plus de 40 ans, fumeurs ou anciens fumeurs avec plus de 15 paquets-année, recevant Sérétide en initiation le jour de l'inclusion. Les médecins tenaient aussi un registre de non inclusion.

La durée de suivi des patients était de un an.

→ **Caractéristiques de la population traitée :**

- En médecine générale et en pneumologie, les patients étaient majoritairement des hommes (64 % en MG et 75 % en pneumologie), d'un âge moyen supérieur à 60 ans, retraités dans plus de la moitié des cas.
- L'ancienneté (médiane) de la BPCO était de 5 ans en MG et 4 ans en pneumologie.
- Le VEMS moyen (uniquement sur les patients avec un VEMS renseigné soit seulement 41% en MG et 93% en pneumologie) était de 60,5% de la valeur théorique en MG et 53,6% en pneumologie.
- Selon les déclarations des médecins (MG et pneumologues), près d'un tiers des patients avait une insuffisance respiratoire et la moitié avait au moins une comorbidité cardiovasculaire. Par ailleurs, 10% des patients vus par un pneumologue avaient une HTAP.
- La répartition des patients selon la sévérité de la BPCO d'après le stade GOLD (**uniquement calculé pour les patients dont le VEMS a été mesuré, soit 39% des patients en MG inclus et 90,2% des patients en pneumologie**) était la suivante :

Sévérité selon le stade de GOLD (n (%))	Médecine générale (n=352)	Pneumologie (n=358)
Effectif	137	323
Stade I (légère)	31 (22,6)	16 (5,0)
Stade II (modérée)	62 (45,3)	183 (56,7)
Stade III (sévère)	13 (9,5)	38 (11,8)
Stade IV (très sévère)	31 (22,6)	86 (26,6)

La concordance entre la sévérité renseignée par les médecins et le stade de sévérité GOLD est **modérée** (kappa=0,52) en pneumologie et **faible** (K=0,25) en MG.

Il est à noter que la répartition des patients selon le niveau de sévérité déclaré par les médecins (MG et Pneumo), était différente :

	MG (n=352)	Pneumologie (n=358)
<b>Sévérité de la BPCO renseignée par le médecin</b> (n (%))		
Légère	49 (13,9)	14 (3,9)
Modérée	197 (56,0)	151 (42,2)
Sévère	100 (28,4)	152 (42,5)
Très sévère	6 (1,7)	41 (11,5)

- Plus de 90% des patients inclus en MG avaient consulté un MG pour un problème respiratoire lors des 12 mois précédant l'initiation de Seretide, 83,5% avaient eu une cure d'antibiothérapie, 63% une corticothérapie orale, 8,9% un passage aux urgences, 10,9% une hospitalisation.  
Pour les patients inclus en pneumologie, environ 3/4 avaient consulté un MG. La moitié avait reçu une antibiothérapie, 33% une corticothérapie orale, 14,9% avaient eu un passage aux urgences, 19,8% une hospitalisation.
- Le traitement de la BPCO antérieur à la mise sous Seretide était renseigné pour 76,1% des patients en MG et 66,8% en pneumologie.  
**Le pourcentage de patients pris en charge par un corticoïde inhalé (CI) avant l'instauration de Seretide était de 45,2% en MG et 33% en pneumologie. Il faut souligner que par rapport aux patients naïfs de CI, ces patients étaient globalement plus âgés et avaient un VEMS moindre, une BPCO plus ancienne et plus sévère (en termes d'expectoration quotidienne, niveau de dyspnée, qualité de vie, nombre de comorbidités, consommation de soins).**

- Peu de patients (21% en MG et 36% en pneumologie) bénéficiaient d'au moins une prise en charge non pharmacologique de la BPCO (acte infirmier, kinésithérapie, réhabilitation respiratoire, oxygénothérapie, ventilation nocturne).

→ **Respect de la posologie de l'AMM** : La posologie de l'AMM (une inhalation, 2 fois par jour) était respectée dans 72,4% des cas en MG et 83,2% des cas en pneumologie. Il est à noter que 23,1% des patients en MG et 11,8% en pneumologie recevaient 2 inhalations, 2 fois/j.

→ **Respect de l'indication de l'AMM pour l'ensemble des patients,**

- Les 3 critères de l'AMM (**VEMS<60%, ATCD d'exacerbations bronchiques répétées, bronchodilatateur à longue durée d'action en continu avant sérétide**) étaient respectés (simultanément) pour **seulement 8,8% des patients en MG et 13,1% des patients en pneumologie.**
- Le respect de 2 critères simultanés (VEMS<60% et bronchodilatateur en continu), en excluant le critère «ATCD d'exacerbations bronchiques répétées», dont le recueil était jugé peu fiable par les experts du comité scientifique de l'étude, était constaté pour **13,6% des patients en MG et 32,4% des patients en pneumologie.**
- En revanche, pour 80,7% des patients en MG et 85,2% des patients en pneumologie, il y avait un respect d'au moins un de ces 3 critères.  
On soulignera que ces taux de respect de l'indication de l'AMM étaient encore plus bas chez les patients qui étaient naïfs de corticoïdes inhalés avant l'instauration (voir ci-après).

→ **Respect de l'indication de l'AMM selon que les patients étaient naïfs de corticoïdes inhalés avant l'instauration ou déjà traités par un CI**

- Pour les patients avec un CI avant l'instauration : le respect des 3 critères simultanés était constaté pour 15,7% des patients en MG et 25,8% des patients en pneumologie. Celui des 2 critères simultanés (VEMS<60% et bronchodilatateur en continu), l'était pour 23,3% des patients en MG et 50,8% des patients en pneumologie
- Pour les patients naïfs de CI : le respect des 3 critères simultanés était constaté pour 3,1% des patients en MG et 6,7% des patients en pneumologie. Celui des 2 critères simultanés (VEMS<60% et bronchodilatateur en continu) l'était pour 5,7% des patients en MG et 23,1% des patients en pneumologie.

→ **Résultats de l'analyse du suivi (un an)**

L'analyse de suivi a été réalisée sur la base gelée au 28 juillet 2011.

- 19% des 710 patients inclus (n=135) n'avaient aucune visite de suivi malgré plusieurs relances, dont 38,5% (7,3% des inclus) sortis de l'étude pour une raison propre au patient (décès, déménagement, autre pathologie) et 61,5% perdus de vue (absence de données ou désistement du médecin) (11,7% des inclus).
- 81% des 710 patients inclus (n=575) avaient au moins une visite de suivi (296 sur 352 en MG et 279 sur 358 en pneumologie). Parmi eux, 548 patients (77% des inclus) étaient sous Sérétide à leur première visite de suivi (V1) (290 en MG, 258 en pneumologie) et 27 patients (3,8%) avaient arrêté Sérétide avant V1 (ou ne l'avaient pas reçu) (6 en MG, 21 en pneumologie).

Parmi ces 548 patients,

- 66% (n=365 ; 51,4% des 710 inclus) avaient un suivi sous Sérétide à un an : 209 en MG (59,4% des 352 inclus et 72% des 290 suivis) et 156 en pneumologie (43,6% des 358 inclus et 60,5% des 258 suivis)
- 31 arrêts de Sérétide lors du suivi (4,4% des 710 inclus)
- 152 patients avec durée de suivi inférieure à un an (21,4%).

La durée moyenne de suivi est de 10,5 mois (ET=3,5) en MG (sur les 290 patients avec au moins une visite de suivi) et de 10,3 mois (ET=4,2) en pneumologie.

Concernant les 31 arrêts de traitement survenus lors du suivi (4,4% des 710 inclus), la fréquence des arrêts selon la spécialité du médecin est la suivante :

- 4,5% (n=13 sur les 290 ; 3,7% des 352 inclus) en MG (dont 9 arrêts définitifs) avec les motifs suivants : intolérance (2), inefficacité (1), mauvaise observance (4), autre motif (2), non précisé (4)
- 7% (n=18 sur les 258 ; 5% des 358 inclus) en pneumologie (dont 14 arrêts définitifs) avec les motifs : intolérance (6), inefficacité (2), mauvaise observance (1), autre motif (3), non précisé (6) **Remarque : il faut considérer aussi les 27 patients (3,8%) avec arrêt de Sérétide avant V1 (ou non initié) voire les 22 patients ayant refusé la poursuite du suivi avant V1 (refus du traitement possible ?)**

En termes de mortalité : 3,4% des patients inclus sont décédés à un an (24 décès sur les 710 inclus) ; décès de cause respiratoire dans la moitié des cas. A titre de comparaison : taux de décès dans l'étude TORCH pour le groupe traité par association fixe (salmétérol/p.fluticasone) était de 3% à 48 semaines et 12,6% à 3 ans .

Concernant la posologie journalière : 60,4% des 290 patients (n=139) vus en MG et 71,4% des 258 patients (n=145) vus en pneumologie, ont l'ensemble de leurs prescriptions conformes à la posologie journalière recommandée dans le RCP (1 inhalation 2 fois par jour).

La plupart des patients ont conservé le même traitement au cours du suivi en MG et pneumologie : la moitié des patients en MG et 1/4 en pneumologie n'a eu aucun autre traitement inhalé prescrit avec Seretide. En cas de traitement concomitant, il s'agissait, en MG, majoritairement d'un bronchodilatateur à courte durée d'action : entre 20,7 et 22% (selon les temps de mesure), d'un anticholinergique à longue durée d'action dans 11-12% des cas. Vingt pour cents (n=58) des patients ont eu une instauration d'au moins un traitement inhalé concomitamment à Seretide au cours du suivi (bronchodilatateur à courte durée d'action le plus souvent). En pneumologie ces 3 pourcentages étaient différents, respectivement 23-24%, >44-50% et 29,8%.

En termes d'évolution clinique des patients sur un an, l'étude met en évidence :

- Une légère amélioration clinique des patients en MG et pneumologie avec :
  - une diminution de la fréquence des patients présentant des expectorations quotidiennes, une toux quotidienne ou des sifflements respiratoires quotidiens
  - une amélioration de la symptomatologie BPCO (amélioration d'au moins un niveau au stade MRC<sup>23</sup> de dyspnée) pour 37% des cas en MG et 39% des cas en pneumologie
  - une amélioration de la dyspnée sur le score de Borg ( $\geq 1$  unité) (score disponible à 1 an en MG que pour 47% des cas), uniquement en MG et à 3 mois (amélioration non retrouvée à un an).
  - l'analyse de l'évolution du VEMS, n'a été possible qu'en pneumologie (63% des patients avaient un VEMS disponible à un an ; moins de 12% en MG) montre une très légère augmentation du VEMS (de 53,4% à 57% de valeur théorique)
- Une amélioration de la qualité de vie mesurée par l'autoquestionnaire CCQ<sup>24</sup> pour 74,8% des patients en MG et 43,2% en pneumologie. Toutefois cette évaluation n'a porté que sur 120 patients en MG et 77 patients en pneumologie et, après ajustement sur l'âge, la sévérité et l'existence de comorbidité, elle n'était plus mise en évidence à 12 mois mais uniquement à 3 mois (en MG et en pneumologie).

<sup>23</sup> MRC : Medical Research Council

<sup>24</sup> CCQ : Clinical COPD Questionnaire.

- Des taux annuels d'exacerbations **modérées à sévères** (0,72 exacerbation par patient-année en MG et 0,90 exacerbation par patient-année en pneumologie), proches des taux rapportés des essais cliniques (MG, pneumologie), de ceux de l'étude TORCH et moindres que ceux retrouvés par l'étude Exaco. Il est à noter les taux annuels suivants :
  - Taux annuel d'exacerbations « **toutes sévérités confondues** » : 1,91 exacerbation/patient-année en MG et 1,25 en pneumologie.
  - Taux annuel d'exacerbations **sévéres (détérioration majeure ou hospitalisation)** : 0,03 exacerbation/patient-année en MG et 0,13 en pneumologie.
  - Taux annuel d'exacerbations **modérées (nécessité d'1 assistance médicale)** : 0,69 exacerbation/patient-année en MG et 0,77 en pneumologie
  - Taux annuel d'exacerbations **légères** : 1,12 exacerbation/patient-année en MG et 0,30 en pneumologie.

Le laboratoire précise que par comparaison à d'autres études observationnelles, ce taux annuel d'exacerbations sévères ou modérées est :

- similaire à celui de l'étude TORCH (patients traités par association fixe salmétérol/fluticasone : 0,85),
- moindre que celui retrouvé par l'étude Exaco : 1,2 à 1,4 (selon les années).
- L'étude de Tonnel montre que 23% des patients ont eu une exacerbation sur un an (sévérité non précisée) et 2% une hospitalisation.

L'observance « du traitement pour problème respiratoire » d'après le questionnaire patient TEO a été considérée comme « bonne » dans 35%-49% des cas (que ce soit en MG ou en pneumologie) et comme « avec des problèmes minimes » dans la moitié des cas en MG et 34-48% des cas en pneumologie, soit globalement comme « Acceptable » dans 80% des cas en MG et en pneumologie. D'après le ratio « nombre de flacons consommés de Sérétide (déclarés par le patient)/nombre de flacons prescrits », l'observance était « bonne (ratio>0,8) » dans 90% des cas en MG et 80% des cas en pneumologie. Enfin la perception par le médecin de l'observance du traitement par le patient mesurée par une EVA (0 : pas observant du tout - 100 : très observant], se situe entre 77 et 80 en MG et pneumologie.

En termes d'impact du traitement sur le recours au soin [taux annuels à un an par rapport aux taux annuels estimés à l'inclusion (année précédent l'inclusion)], il est constaté en MG, une diminution statistiquement significative des taux annuels d'hospitalisations, de cures d'antibiothérapie et de corticothérapie orale par patient. Le taux annuel de passages aux urgences est inchangé (la baisse de ce taux disparaissant après standardisation). En pneumologie, les baisses constatées des taux annuels d'hospitalisations, de passages aux urgences, de cures d'antibiothérapie et de corticothérapie orale disparaissent après standardisation des taux annuels en restant toutefois proches de la significativité.

Enfin, il faut souligner en MG et en pneumologie une augmentation statistiquement significative du taux de consultations médicales.

**Il faut remarquer que les données sur l'évolution clinique et sur le recours aux soins présentées ne reposent pas sur des comparaisons individuelles après-avant par patient (avec une moyenne de ces différences après-avant) ce qui est critiquable.**

**L'analyse des biais potentiels de l'étude est décrite, notamment :**

- Selon le laboratoire, on ne peut exclure un biais minimisant l'effet du traitement mesuré sur la symptomatologie et la qualité de vie du fait de l'impact de l'état du patient lors des visites sur la mesure des paramètres cliniques (un patient consultant en état d'exacerbation a un tableau clinique plus fréquemment altéré qu'un patient en état stable) et que près de 15% des visites ont eu lieu au moment d'une exacerbation, que ce soit en MG ou en pneumologie.
- L'importance des données manquantes (perdus de vue et données non disponibles auprès des médecins).
- En termes de représentativité des patients suivis :

En MG : Le profil des patients suivis (296) et non suivis (56) n'était pas différent sur l'âge, le sexe, la catégorie socio-professionnelle, la sévérité (stade GOLD), le nombre d'hospitalisations, la dyspnée et la part des patients naïfs de CI à l'inclusion. Parmi les différences significatives, il faut noter l'ancienneté moyenne de la BPCO (7,5 ans en cas de suivi, 5,1 ans chez les patients non suivis), la valeur de VEMS (légèrement plus élevée en cas de suivi), le score de sévérité de Borg (plus sévère en cas de suivi), la qualité de vie (moins bonne en cas de suivi).

En pneumologie : Le profil des patients suivis (279) et non suivis (79) n'était pas différent sur l'âge, le sexe, la catégorie socio-professionnelle, la sévérité (stade GOLD), le nombre d'hospitalisations, la dyspnée et la part des patients naïfs de CI à l'inclusion. Une seule différence significative était notée, la part des patients naïfs de CI à l'inclusion, légèrement moindre en cas de suivi.

Enfin, Il faut remarquer que la comparaison entre les patients non revus après la première visite et les patients suivis (après cette visite) n'était pas présentée.

## → En résumé :

### Représentativité des médecins et patients inclus :

- Le fait que le taux de refus de participation des médecins tirés au sort soit très élevé, a été considéré comme limite de l'étude USB amoindrie toutefois par la comparabilité du profil des médecins actifs par rapport à celui de l'ensemble des médecins Français (en dehors du sexe)
- Par contre, une limite importante de l'étude USB réside dans le fait que les patients inclus diffèrent des patients du registre de non inclusion. Les patients inclus étaient moins tabagiques, avaient une BPCO moins ancienne et ainsi, probablement une BPCO moins sévère. Ceci, en MG et en pneumologie.

Cette moindre sévérité des patients inclus dans l'étude USB semble confirmée par les comparaisons de leur profil à celui des patients inclus dans d'autres études (étude EXACO en pneumologie, étude « INITIATIVE » en MG et pneumologie). Le profil des patients de l'étude TORCH (pneumologie) étant par contre assez proche de celui des patients de l'étude USB.

### Profil des patients inclus :

La répartition des patients selon la sévérité de la BPCO sur le stade GOLD (**uniquement calculé pour 39% des patients en MG inclus et 90,2% des patients en pneumologie**) est présentée.

Le traitement de la BPCO antérieur à la mise sous Seretide renseigné pour 76,1% des patients en MG et 66,8% en pneumologie. Le pourcentage de patients pris en charge par un CI avant l'instauration de Seretide était de 45,2% en MG et 33% en pneumologie. Il faut souligner que par rapport aux patients naïfs de CI, ces patients étaient globalement plus âgés et avaient un VEMS moindre, une BPCO plus ancienne et plus sévère en termes d'expectoration quotidienne, niveau de dyspnée, qualité de vie, nombre de comorbidités, consommation de soins.

### Respect de l'AMM :

Si la posologie de l'AMM est respectée dans 72,4% des cas en MG et 83,2% des cas en pneumologie, l'**indication de l'AMM n'est respectée** que pour une faible proportion de patients : selon les critères retenus : **pour seulement 8,8% des patients en MG et 13,1% des patients en pneumologie si l'on considère les 3 critères et pour seulement 13,6% des patients en MG et 32,6% des patients en pneumologie si l'on considère le respect des 2 critères** simultanés (VEMS<60% et bronchodilatateur en continu), en excluant le critère « antécédents d'exacerbations bronchiques répétées », dont le recueil était jugé peu fiable par les experts du comité scientifique de l'étude. En revanche, pour 80,7% des patients en MG et 85,2% des patients en pneumologie, il y avait un respect d'au moins un de ces 3 critères.

Il faut souligner que ces taux de respect de l'indication de l'AMM étaient encore plus bas chez les patients naïfs de corticoïdes inhalés avant l'instauration.



### Principaux éléments relevés lors du suivi à un an :

- 19% des 710 patients inclus n'avaient aucune visite de suivi malgré plusieurs relances
- 27 patients (3,8%) avaient arrêté Sérétide avant la première visite (ou ne l'avaient pas reçu)
- 548 patients (77% des inclus) étaient sous Sérétide à leur première visite de suivi dont 66%
- (51,4% des 710 inclus) avaient un suivi sous Sérétide à un an ; **31 avaient arrêté Sérétide lors du suivi (4,4% des 710 inclus)** et 152 patients avaient une durée de suivi inférieure à un an (21,4%).
- La durée moyenne de suivi est d'environ 10 mois.
- 3,4% des 710 patients inclus sont décédés (n=24) de cause respiratoire dans la moitié des cas.
- Environ 60-70% des patients ont l'ensemble de leurs prescriptions conformes à la posologie journalière recommandée dans le RCP (1 inhalation 2 fois par jour).
- La plupart des patients ont conservé le même traitement au cours du suivi en MG et pneumologie. La moitié des patients en MG et 1/4 en pneumologie n'a eu aucun autre traitement inhalé prescrit avec Seretide.
- Une légère amélioration clinique des patients sur un an en MG et pneumologie notamment sur le MRC de dyspnée ainsi que de la qualité de vie (autoquestionnaire CCQ)
- Des taux annuels d'exacerbations **modérées à sévères** (0,72 exacerbation par patient-année en MG et 0,90 exacerbation par patient-année en pneumologie), proches des taux rapportés des essais cliniques (MG, pneumologie), de ceux de l'étude TORCH et moindres que ceux retrouvés par l'étude Exaco.
- L'observance « du traitement pour problème respiratoire » d'après le questionnaire patient TEO a été considérée comme « Acceptable » dans 80% des cas en MG et en pneumologie. D'après le ratio « nombre de flacons consommés de Sérétide (déclarés par le patient)/nombre de flacons prescrits », elle était « bonne ( $r > 0,8$ ) » dans 90% des cas en MG et 80% des cas en pneumologie.
- En termes d'impact du traitement sur le recours au soin, il est constaté en MG, une diminution statistiquement significative des taux annuels d'hospitalisations, de cures d'antibiothérapie et de corticothérapie orale par patient. Le taux annuel de passages aux urgences est inchangé (la baisse de ce taux disparaissant après standardisation). En pneumologie, les baisses constatées disparaissent après standardisation des taux annuels en restant toutefois proches de la significativité.  
A souligner en MG et en pneumologie, une augmentation statistiquement significative du taux de consultations médicales.
- Enfin il convient d'insister sur l'importance des données manquantes (perdus de vue et données non disponibles auprès des médecins), ce qui rend l'interprétation des résultats hasardeuse.

## □ Etude EXACO

Il s'agit d'une étude de suivi de cohorte menée par la SPLF (Société de Pneumologie de Langue Française) restreinte aux pneumologues (132 pneumologues actifs) en France et dont l'objectif était de décrire les exacerbations en fonction du stade de sévérité de la maladie (stade II à III) et de vérifier l'hypothèse de la présence d'un sous-groupe de patients « exacerbateurs fréquents ». **Le groupe ISP n'avait donc pas considéré ce protocole comme pouvant répondre aux demandes de la Commission de transparence** (objectifs différents de ceux de la demande, analyse trop succincte des modalités de prescription (posologie, traitements antérieurs) et de l'observance du traitement).

Les patients inclus devaient être **atteints de BPCO au stade II, III et IV** (selon la classification GOLD) et stable, fumeurs/ex-fumeurs, consultant un pneumologue (libéral ou hospitalier) et avoir un VEMS après traitement bronchodilatateur  $\leq 80\%$  et un rapport VEMS/CV  $< 70\%$ .

835 patients ont été inclus entre 10/2005 et 1/2007 pour être suivis 4 ans.

A ce jour, les résultats ne sont disponibles que pour deux ans de suivi.

Les principaux résultats concernent les :

- 308 patients sous SERETIDE Diskus (inclus par 105 des 132 médecins actifs) dont 267 patients déjà traités par SERETIDE à l'inclusion et 41 patients nouvellement traités par SERETIDE lors du suivi.
- 228 patients sous SYMBICORT (inclus par 96 des 132 médecins actifs) dont 194 patients déjà traités par SYMBICORT et 34 patients traités par SYMBICORT lors du suivi.

Il faut noter que les caractéristiques des patients à la mise sous SERETIDE ou SYMBICORT ne sont pas disponibles et notamment l'ancienneté du traitement qui n'est pas recueillie.

→ **Les caractéristiques à l'inclusion des patients** sous SYMBICORT étaient très similaires à celles des patients sous SERETIDE et à celles de l'ensemble des 835 patients de la cohorte. Notamment, la sévérité de la BPCO des patients sous SYMBICORT était de stade II, III, et IV dans respectivement 38,7%, 32,4% et 28,8% des cas ; la répartition est similaire en cas de traitement par SERETIDE.

Les traitements en cours à l'inclusion étaient les suivants :

- Patients sous SERETIDE : **32,1% sous SERETIDE seul** comme traitement de fond ; 46,5% sous traitement « SERETIDE+bronchodilatateur à courte durée d'action (CD) (béta2+ à CD ou anticholinergique à CD) » ; 10,7% sous « SERETIDE+anticholinergique à longue durée d'action (LD) » avec ou sans bronchodilatateur à CD ; 10,7% sous SERETIDE associé à un autre traitement (bronchodilatateur LD, et/ou corticoïde inhalé (CI)...) .
- Patients sous SYMBICORT, associé ou non à un bronchodilatateur CD (béta2+ à CD ou anticholinergique à CD) : **79% sous SYMBICORT seul** en traitement de fond ; 12% sous SYMBICORT + anticholinergique LD ; 10% sous « SYMBICORT + un autre traitement (bronchodilatateur LD, CI) » .
- Seuls 260 patients sous SERETIDE ont eu un suivi médical durant les 2 premières années dont 33 patients avec suivi inférieur à 6 mois et 20 patients pour moins de 80% de leur suivi ; ce nombre est de 165 patients pour SYMBICORT.
- Parmi les 260 patients avec suivi médical lors des 2 ans, 199 (76,5%) avaient une prescription de SERETIDE à toutes les visites, 48 (16,5%) alternaient arrêts et reprises du traitement et 18 (**6,9%**) **avaient arrêté sans reprise**.
- Pour SYMBICORT : parmi les 165 suivis, 29 (**17,5%**) **ont arrêté sans reprise**.

L'évolution clinique des patients n'a été analysée que pour les patients ayant une durée de suivi de 6 mois ou plus et traités par SERETIDE/SYMBICORT pendant au moins 80% du temps de suivi soit pour respectivement pour seulement **207 et 126 patients** (il a été considéré deux seuils arbitraires, de 6 mois pour avoir un recul suffisant pour juger de l'évolution clinique et de 80% pour s'assurer d'une utilisation suffisante de SERETIDE.

→ **Les résultats du suivi à 2 ans** sont les suivants :

La durée médiane de suivi est de 18,2 mois pour les 207 patients sous SERETIDE et de 24 mois pour les 126 patients sous SYMBICORT.

L'évolution clinique des patients, qu'ils soient sous SERETIDE ou SYMBICORT est stable :

- Très légère amélioration du VEMS (49,4% en fin de suivi versus 48% à l'inclusion pour les patients sous SERETIDE et 47,4% versus 46,6% à l'inclusion pour les patients sous SYMBICORT) avec des scores à l'échelle de dyspnée et des scores à l'échelle de qualité de vie VSRQ globalement assez stables.
- En cas de traitement par SERETIDE, les symptômes de la BPCO (toux et expectoration) avaient disparu pour 17,7% des patients, étaient apparus dans 15,3% des cas, étaient toujours présents dans 38% des cas et toujours absents dans 29% des cas (information non disponible pour les patients sous SYMBICORT).
- Au moins une exacerbation de la BPCO est survenue pour 78,7% des patients sous SERETIDE, 80,2% sous SYMBICORT et 75,5% sur l'ensemble de la cohorte. Ces patients ayant eu en moyenne 1,5 exacerbation (toutes sévérités confondues) par an en cas de traitement par SERETIDE et 1,82 exacerbation par an sous SYMBICORT.

La fréquence de l'hospitalisation (au moins une hospitalisation lors du suivi) chez les patients sous SERETIDE était de 15% (31 patients) dont 15% en réanimation ; elle était de 9,5% (12 patients) en cas de traitement par SYMBICORT et de 10,1% sur l'ensemble de la cohorte. La durée moyenne de l'hospitalisation, qui n'est disponible que pour la spécialité SERETIDE (dossier SERETIDE), est de 13,5 jours.

L'évolution du traitement de la BPCO lors du suivi n'est présentée que pour la spécialité SYMBICORT (dossier SYMBICORT).

Parmi les patients sous SYMBICORT et sans béta2+ à LD à l'inclusion, 6,7% ont débuté un traitement par béta2+ à LD lors du suivi. Parmi les patients sous SYMBICORT et sans anticholinergique LD, 40,2% ont débuté un traitement par anticholinergique LD, lors du suivi. Ces proportions étaient similaires dans l'ensemble de la cohorte.

Parmi les patients SYMBICORT sous béta2+ à LD à l'inclusion, 14,3% ont arrêté leur traitement par béta2+ à LD lors du suivi. Parmi les patients sous SYMBICORT et anticholinergique LD à l'inclusion, 11,8% ont arrêté leur traitement par anticholinergique LD lors du suivi. Ces proportions étaient similaires dans la cohorte globale.

→ **En résumé :**

Cette étude montre que :

- l'évolution clinique des patients a été stable dans les deux groupes SERETIDE et SYMBICORT mais que près d'un tiers des patients n'ont pas été analysés (**pour des arguments pouvant être discutables**) ;
- les patients avaient des BPCO de stade II, III, IV ;
- l'ancienneté du traitement par SERETIDE ou SYMBICORT n'a pas été recueillie car les caractéristiques des patients à la mise sous ces traitements n'ont pas été recueillies ; l'antériorité des exacerbations est elle aussi inconnue ;
- la mise en perspective de ces résultats par rapport à ceux de la cohorte globale reste encore insuffisante.

On peut considérer que les résultats de cette étude ne permettent pas de répondre pas aux questions qui ont été posées par la Commission de la transparence.

## 5.2. Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2011), le nombre de prescriptions a été de :

- 982.000 pour SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose
- 474.000 pour SERETIDE DISKUS 250/50 µg/dose
- 306.000 pour SERETIDE 250/25 µg/dose
- 100.000 pour SERETIDE 50/25 µg/dose
- 81.000 pour SERETIDE DISKUS 100/50 µg/dose
- 69.000 pour SERETIDE 125/25 µg/dose

SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose a été majoritairement prescrit dans l'asthme (53 %) et les autres maladies pulmonaires obstructives chroniques (29 %).

SERETIDE DISKUS 250/50 µg/dose a été majoritairement prescrit dans l'asthme (56 %) et les autres maladies pulmonaires obstructives chroniques (17 %).

SERETIDE 250/25 µg/dose a été majoritairement prescrit dans l'asthme (56 %) et les autres maladies pulmonaires obstructives chroniques (19 %).

SERETIDE 50/25 µg/dose a été majoritairement prescrit dans l'asthme (63 %), la toux (14 %) et les autres maladies pulmonaires obstructives chroniques (10 %).

SERETIDE DISKUS 100/50 µg/dose et SERETIDE 125/25 µg/dose ont été trop peu prescrit pour faire l'analyse qualitative des données.

## 6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 6.1. Réévaluation du service médical rendu

#### 6.1.1. Asthme

L'asthme persistant se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation de la qualité de vie. Il peut exceptionnellement engager le pronostic vital du patient.

Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement de fond des patients âgés de plus de 4 ans atteints d'asthme persistant modéré.

#### Intérêt de santé publique :

Au vu des données disponibles et des alternatives thérapeutiques existantes, ces spécialités ne présentent pas d'intérêt de santé publique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il s'agit de médicaments de deuxième intention. Le traitement par ces spécialités devra être instauré :

- chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée à la dose optimale et la prise d'un  $\beta$ 2 stimulant inhalé d'action brève à la demande,
- ou chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par  $\beta$ 2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par les spécialités SERETIDE et SERETIDE DISKUS dans cette indication **reste important** dans cette indication.

### 6.1.2. BPCO

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

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

#### Intérêt de santé publique :

Au vu des données disponibles et des alternatives thérapeutiques existantes, cette spécialité ne présente pas d'intérêt de santé publique.

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 thérapeutiques.

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

## 6.2. **Place dans la stratégie thérapeutique**

### Dans l'asthme

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

Le traitement de l'**asthme persistant** est fonction du stade :

Un traitement de fond est associé au traitement des symptômes (bêta-2 agonistes de courte durée d'action inhalés à la demande) :

#### **Asthme léger :**

Traitement anti-inflammatoire quotidien par corticothérapie inhalée à faible dose. Le montélukast peut être utilisé en traitement additif à la corticothérapie inhalée lorsque celle-ci ne suffit pas à contrôler les symptômes d'asthme ou en monothérapie comme alternative aux corticoïdes inhalés à faibles doses chez les patients sans antécédent récent de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale, et dont l'incapacité à adhérer à un traitement par corticoïde inhalé est démontrée.

#### **Asthme modéré :**

- augmentation de la dose de corticoïde inhalé afin de contrôler au mieux la composante inflammatoire
- ou association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action, au montélukast ou à la théophylline à libération prolongée. Les bêta-2 agonistes de longue durée d'action ne doivent être prescrits que conjointement à la corticothérapie inhalée.

#### **Asthme sévère :**

Le traitement de fond nécessite le plus souvent l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée, de bronchodilatateurs d'action prolongée (bêta-2 agoniste de longue durée d'action, théophylline à libération prolongée, voir un anticholinergique), et d'une corticothérapie orale. Il faut à ce stade différencier les cures courtes de corticoïdes oraux (6 à 8 jours) et la corticothérapie orale continue qui ne doit jamais être poursuivie sans que le médecin ne procède à des tentatives régulières visant à en réduire le niveau ou à la supprimer. Le but de l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée et de bronchodilatateurs d'action prolongée est de retarder ou réduire au minimum le recours à une corticothérapie orale continue.

### **Dans la BPCO**

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 d'expectorations purulentes, exacerbations) et une exploration fonctionnelle respiratoire.

Aucun médicament ne prévient l'évolution de la BPCO vers l'insuffisance respiratoire chronique. L'arrêt du tabac est la seule mesure susceptible de rétablir un rythme de décroissance normal du VEMS. La vaccination antigrippale est indiquée. 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 exacerbations.

Les bronchodilatateurs, bêta-2 agonistes et anticholinergiques, sous forme inhalée constituent le principal traitement symptomatique de la BPCO. 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.

Trois bêta-2 agonistes LA (formotérol, salmétérol et indacatérol) et un anticholinergique LA (tiotropium) sont disponibles. Leur efficacité n'est pas différente.

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

La théophylline à action prolongée peut être employée 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.

Selon les recommandations de la SPLF (2010)<sup>25</sup> et GOLD (2011)<sup>26</sup>, les corticoïdes inhalés ne peuvent être employés que conjointement à un bronchodilatateur LA chez des patients atteints de BPCO sévère à très sévère avec un VEMS < 50 %<sup>27</sup> de la valeur théorique et des exacerbations répétées. En France, seuls les corticoïdes inhalés en association fixe avec un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ont une AMM dans cette indication. Ces traitements n'ont pas démontré d'effet sur la mortalité (toutes causes confondues) et augmentent le risque d'infections respiratoires basses, en particulier de pneumonies.

---

<sup>25</sup> Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandation pour la pratique clinique : prise en charge de la BPCO (mise à jour 2009). Revue des maladies respiratoires 2010;27:522-48

<sup>26</sup> Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease : [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2011\\_Feb21.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf).

<sup>27</sup> Indication pour un VEMS < 60 % de la valeur théorique pour l'association salmétérol/fluticasone selon l'AMM

Le traitement par bronchodilatateur LA ou par une association bronchodilatateur LA et corticoïde inhalé ne doit 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 ( $\text{PaO}_2 \leq 55$  mm Hg), à distance d'un épisode aigu et malgré un traitement optimal.

### **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

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %