



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 octobre 2006

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 17 août 2001 (JO du 25 août 2001)

SYMBICORT TURBUHALER 100/6 microgrammes par dose, poudre pour inhalation
Boîte de 120 dose (CIP : 356 582-0)

SYMBICORT TURBUHALER 200/6 microgrammes par dose, poudre pour inhalation
Boîte de 120 dose (CIP : 356 584-3)

SYMBICORT TURBUHALER 400/12 microgrammes par dose, poudre pour inhalation
Boîte de 120 dose (CIP : 359 973-0)

Laboratoire ASTRAZENECA

Budésonide
Fumarate de formotérol dihydraté

liste I

Date de l'AMM :

SYMBICORT TURBUHALER 100/6 et 200/6 microgrammes par dose : 12 mars 2001

SYMBICORT TURBUHALER 400/12 microgrammes par dose : 6 août 2002

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

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Budésonide

Fumarate de formotérol dihydraté

1.2. Indications

SYMBICORT TURBUHALER 100/6 microgrammes par dose

SYMBICORT TURBUHALER 200/6 microgrammes par dose

SYMBICORT TURBUHALER 400/12 microgrammes par dose

Asthme

Symbicort Turbuhaler est indiqué en traitement continu de l'asthme, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée à la demande ou

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

Note : le dosage Symbicort Turbuhaler 100/6 microgrammes par dose n'est pas adapté au traitement de l'asthme persistant sévère.

SYMBICORT TURBUHALER 200/6 microgrammes par dose

SYMBICORT TURBUHALER 400/12 microgrammes par dose

Bronchopneumopathies chroniques obstructives

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.

1.3. Posologie

Voie inhalée.

ASTHME

SYMBICORT TURBUHALER 100/6 microgrammes par dose

SYMBICORT TURBUHALER 200/6 microgrammes par dose

SYMBICORT TURBUHALER 400/12 microgrammes par dose

Symbicort Turbuhaler ne doit pas être utilisé pour l'initiation d'un traitement antiasthmatique.

La posologie est individuelle. Le dosage de Symbicort Turbuhaler sera prescrit en fonction de la sévérité de la maladie.

Que ce soit à l'initiation ou pendant les phases d'adaptation du traitement, si les dosages disponibles de l'association fixe ne permettent pas d'ajuster la posologie de chacun des principes actifs en fonction de l'état clinique du patient, bêta2-agonistes et corticostéroïdes devront être administrés individuellement.

Posologie préconisée

SYMBICORT TURBUHALER 100/6 microgrammes par dose

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

Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à un maximum de 4 inhalations deux fois par jour.

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

Enfants (6 ans et plus) : 2 inhalations deux fois par jour.

Enfants de moins de 6 ans : Symbicort n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans.

SYMBICORT TURBUHALER 200/6 microgrammes par dose

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

Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à un maximum de 4 inhalations deux fois par jour.

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

Enfants (6 ans et plus) : un dosage plus faible de Symbicort est disponible pour les traitements des enfants de 6 à 11 ans.

SYMBICORT TURBUHALER 400/12 microgrammes par dose

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

Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à un maximum de 2 inhalations deux fois par jour.

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

Enfants de moins de 12 ans : les données sont insuffisantes pour établir l'efficacité et la sécurité chez l'enfant (voir rubrique 5.1). Par conséquent, Symbicort Turbuhaler 400/12 µg par dose n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans.

Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage prescrit est adapté pour un traitement optimal du patient. Il convient de toujours rechercher la dose minimale permettant d'obtenir le contrôle des symptômes. Lorsque celui-ci est obtenu avec la posologie minimale recommandée de Symbicort, l'administration d'un corticoïde seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace.

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

BPCO)

SYMBICORT TURBUHALER 200/6 microgrammes par dose

Adultes : 2 inhalations deux fois par jour.

SYMBICORT TURBUHALER 400/12 microgrammes par dose

Adultes : 1 inhalation deux fois par jour.

SYMBICORT TURBUHALER 100/6 microgrammes par dose
SYMBICORT TURBUHALER 200/6 microgrammes par dose
SYMBICORT TURBUHALER 400/12 microgrammes par dose

Populations à risque

- Sujets âgés : il n'y a pas lieu de prévoir un ajustement de la posologie
- Insuffisants rénaux et insuffisants hépatiques : aucune donnée n'est disponible dans ces populations. Néanmoins, compte tenu du métabolisme essentiellement hépatique du bédésotide et du formotérol, une augmentation de l'exposition systémique chez les insuffisants hépatiques sévères est présagée.

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

Avis de la Commission du 9 mai 2001

Inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités de SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg par dose et 200/6 µg par dose.

Le service médical rendu par SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg par dose est important. SYMBICORT TURBUHALER partage l'amélioration du service médical rendu par SERETIDE DISKUS (niveau IV, avis du 27 septembre 2000) en terme d'observance par rapport à l'administration séparée d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Avis de la Commission du 18 décembre 2002

Modification des conditions d'inscription pour une extension de l'indication à l'enfant de 6 à 11 ans de SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg par dose.

Le service médical rendu par SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg par dose est important et partage l'amélioration du service médical rendu par SERETIDE DISKUS (niveau IV, avis du 27 septembre 2000) en terme d'observance par rapport à l'administration séparée d'un β-2 agoniste de longue durée d'action et d'un glucocorticoïde.

Inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités de SYMBICORT TURBUHALER 400/12 µg par dose.

Le service médical rendu par SYMBICORT TURBUHALER 400/12 µg par dose est important.

Le service médical rendu par SYMBICORT TURBUHALER 400/12 µg par dose est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg par dose.

Avis de la Commission du 14 janvier 2004

Modification des conditions d'inscription pour une extension d'indication au traitement symptomatique de la BPCO sévère.

Le service médical rendu par SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg par dose et 400/12 µg par dose est faible

Ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à la prise en charge habituelle de ces patients.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2006)

R : Système respiratoire
03 : Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
A : Adrénergiques pour inhalation
K : Adrénergiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
03 : Formotérol et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes.

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg et 400/12 µg par dose :

Il s'agit des bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de longue durée d'action, sous forme inhalée, indiqués dans le traitement symptomatique continu de l'asthme et dans le traitement symptomatique continu de la BPCO.

- Bronchodilatateurs de longue durée d'action seuls (dans la BPCO uniquement) ou en association avec un corticoïde inhalé administré de façon concomitante :
 - formotérol : OXIS TURBUHALER 12 µg/dose
 - salmétérol : SEREVENT 25 µg par dose
SEREVENT DISKUS 50 µg par dose, poudre pour inhalation
SISEROL 25 µg par dose (non commercialisé)
SISEROL DISKUS 50 µg par dose (non commercialisé)

La spécialité FORADIL, qui contient également du formotérol, a une indication non complètement superposable comme traitement symptomatique continu de l'asthme et des autres broncho-pneumopathies obstructives réversibles en association avec un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes inhalés et en prévention de l'asthme induit par l'effort.

- Bronchodilatateurs de longue durée d'action en association fixe avec un corticoïde :
 - fluticasone + salmétérol : SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose

SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg par dose :

Il s'agit des bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de longue durée d'action, sous forme inhalée, indiqués dans le traitement symptomatique continu de l'asthme chez l'enfant à partir de 6 ans, en association avec un corticoïde inhalé.

- Bronchodilatateurs de longue durée d'action en association avec un corticoïde inhalé administré de façon concomitante :
 - formotérol : FORADIL 12 µg
OXIS TURBUHALER 12 µg/dose
 - salmétérol : SEREVENT 25 µg par dose
SEREVENT DISKUS 50 µg par dose, poudre pour inhalation
SISEROL 25 µg par dose (non commercialisé)
SISEROL DISKUS 50 µg par dose (non commercialisé)

- Bronchodilatateurs de longue durée d'action en association fixe avec un corticoïde inhalé :
 - fluticasone + salmétérol : SERETIDE DISKUS 100/50 µg/dose (à partir de 4 ans)
SERETIDE DISKUS 250/50 µg/dose (à partir de 12 ans)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Dans l'asthme, il s'agit des spécialités à base de bronchodilatateurs de courte durée d'action (bêta-2 agonistes et anticholinergiques), de bêta-2 agonistes de longue durée d'action non inhalés, de corticoïdes inhalés ou oraux, d'associations fixes inhalées comportant un corticoïde et un bêta-2 agoniste de longue durée d'action (autres dosages de SERETIDE DISKUS), de méthylxanthines (théophyllines), d'antileucotriènes (montélukast).

Dans la BPCO, il s'agit des spécialités à base de bronchodilatateurs de courte durée d'action (bêta-2 agonistes et anticholinergiques), et de tiotropium, un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité /effets indésirables

4.1.1. Dans l'asthme

Cinq nouvelles études ont été fournies par le laboratoire :

- Une étude de phase III (SD 39-0689), randomisée, en double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'association budésonide 1600 µg/formotérol 48 µg (soit 4 inhalations 2x/jour de SYMBICORT TURBUHALER) à celles de l'administration concomitante de budésonide 1600 µg et de formotérol 48 µg présentés individuellement et à celles du budésonide 1600 µg seul. Le critère principal de jugement était le DEP matinal.
Les résultats ont montré l'absence de différence significative sur ce critère entre l'association budésonide/formotérol et l'administration concomitante des deux composants de l'association présentés individuellement. L'association budésonide/formotérol a été supérieure au budésonide seul.
Dans tous les groupes de traitement, les effets indésirables ont été légers à modérés et principalement des infections respiratoires.
Ces résultats ont conduit à la modification du RCP, à la rubrique « Posologie et mode d'administration », donnant la possibilité d'utiliser cette dose maximale chez l'adulte.
- Les quatre autres études ayant comparé l'association budésonide/formotérol à dose ajustable en fonction du contrôle de l'asthme, à l'association budésonide/formotérol à dose fixe (Fitzgerald et al., 2003¹ ; Stållberg et al. , 2003² ; Aalbers et al., 2004³) ou à

¹ Fitzgerald M. et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol reduces asthma exacerbations compared with traditional fixed dosing : A five-month multicenter Canadian Study. Can Respir J 2003 ; 10 (8) : 427-34

² Stållberg B. et al. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing reduces asthma exacerbations versus fixed dosing. Int J Clin Pract 2003 ; 57(8) : 656-61

³ Aalbers R. et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. Current Medical Research and Opinions 2004 ; 20(2) ; 225-40

l'association fluticasone/salmétérol à dose fixe (étude CONCEPT⁴), ont montré des résultats contradictoires.

4.1.2. Dans la BPCO

Le laboratoire a fourni une analyse complémentaire de l'étude SD-039-670 présentée lors de la demande de première inscription, portant sur l'incidence cumulative d'une première hospitalisation pour exacerbation (courbe de Kaplan-Meier). Cette étude avait comparé l'association budésonide/formotérol au formotérol, au budésonide et au placebo chez des patients ayant reçu une corticothérapie orale avant le début de l'étude. Cette nouvelle analyse ne peut être prise en compte dans la mesure où, notamment, l'administration d'une corticothérapie orale avant la mise sous traitement par SYMBICORT TURBUHALER n'est pas conforme à l'AMM qui spécifie que la mise sous traitement doit se faire chez des patients ayant des exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par un bronchodilatateur de longue durée d'action (voir autres commentaires dans l'avis du 14 janvier 2004).

4.2. Effets indésirables/sécurité

Au cours des 5 dernières années, les modifications suivantes ont été apportées au RCP concernant les effets indésirables :

- Possibilité de survenue d'ecchymoses.
- Recommandation d'un suivi de la croissance chez les enfants recevant une corticothérapie inhalée au long cours devant la possibilité d'un ralentissement de la croissance léger (environ 1 cm) et transitoire, généralement la première année de traitement. Il conviendra de peser les bénéfices attendus d'une corticothérapie face aux risques éventuels de ralentissement de la croissance.
- Possibilité d'observer des effets systémiques lors de traitements à fortes doses ou au long cours comme par exemple la freination de la fonction surrénalienne, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte ou un glaucome.

4.3. Conclusion

Aucune des nouvelles données fournies par le laboratoire n'est susceptible de modifier l'appréciation du rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans l'ensemble de ses indications.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

D'après les données IMS-EPPM (cumule mobile annuel mai 2006) :

Les spécialités SYMBICORT TURBUHALER ont fait l'objet de 1,321 million de prescriptions dont 63% correspondaient au dosage 400/12 µg/dose, 29% au dosage 200/6 µg/dose et 8% au dosage 100/6 µg/dose.

La posologie moyenne journalière a été de :

- 2,7 inhalations/jour pour le dosage 100/6 µg/dose

⁴ FitzGerald M. et al. The CONCEPT Trial : A 1-year, randomized, double-blind, double-dummy comparison of stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. Clinical Therapeutics 2005 ; 27(4) : 396-

- 2,5 inhalations/jour pour le dosage 200/6 µg/dose
- 2,4 inhalations/jour pour le dosage 400/12 µg/dose

Ces spécialités ont été prescrites principalement :

- 100/6 µg/dose : dans l'asthme (66%) et dans les autres maladies pulmonaire obstructives chroniques (18%), autres (16%).
- 200/6 µg/dose : dans l'asthme (65%) et dans les autres maladies pulmonaire obstructives chroniques (10%), autres (25%)
- 400/12 µg/dose : dans l'asthme (49%) et dans les autres maladies pulmonaire obstructives chroniques (25%), autres (26%)

Une étude d'utilisation des associations fixes corticoïde/bêta-2 agoniste de longue durée d'action en médecine générale a été fournie par le laboratoire (voir détails en annexe). Cette étude a été réalisée sur un échantillon de 215 médecins généralistes du réseau Thalès et a inclus 1158 patients pour lesquels un traitement par Symbicort ou Seretide a été débuté ou renouvelé entre décembre 2005 et février 2006. Parmi ces patients, 719 avaient un diagnostic d'asthme et 439 un diagnostic de BPCO.

Chez les patients traités pour asthme, il apparaît que, dans la moitié des cas, les patients ont eu une prescription de Symbicort Turbuhaler ou de Seretide Diskus non conforme à l'AMM en raison de l'absence de traitement antérieur par corticoïde inhalé seul ou par une autre association corticoïde + bêta-2 agoniste longue durée d'action. La posologie moyenne observée a été conforme à celle préconisée par l'AMM de Symbicort Turbuhaler.

Chez les patients traités pour une BPCO, l'absence d'information sur le VEMS ne permet pas de vérifier que les patients mis sous traitement satisfaisaient aux critères de l'AMM (VEMS<50% de la valeur théorique). De plus, 36% n'avaient pas eu d'exacerbations répétées au cours de l'année précédente. On note également qu'environ 40% des patients n'avaient eu aucun traitement antérieur par bronchodilatateur ou par une autre association corticoïde + bronchodilatateur ou étaient traités par corticoïde seul. La mise sous traitement de ces patients n'a donc pas respecté les conditions de l'AMM et la stratégie thérapeutique actuellement validée. La posologie moyenne observée a été conforme à celle préconisée par l'AMM de Symbicort Turbuhaler.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

6.1.1. Dans l'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.

Les spécialités SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg/dose, 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose entrent dans le cadre du traitement de fond des patients atteints d'asthme persistant modéré.

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 bêta-2 agoniste 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 bêta -2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu par les spécialités SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg/dose, 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose est important.

6.1.2. Dans la BPCO

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

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, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est faible.

Les spécialités SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO chez des patients ayant un VEMS <50 %, présentant 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 très restreint de patients. Par conséquent, et étant donné une quantité d'effet réduite, la place de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique est très limitée.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse de seconde intention après échec d'un traitement bronchodilatateur de longue durée d'action dans le traitement de la BPCO sévère.

Le service médical rendu par les spécialités SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/dose est modéré.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

6.2.1. Dans l'asthme

➤ Stratégie thérapeutique du traitement de l'asthme :

Le suivi du patient étant centré sur le contrôle de l'asthme, la stratégie thérapeutique est adaptée au niveau de contrôle de l'asthme et du traitement de fond en cours. En cas de contrôle acceptable ou optimal, il convient de rechercher le traitement minimal efficace.

- Le traitement de l'**asthme intermittent** ne requiert la prise de β-2 stimulants d'action brève inhalés que 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 (β-2 stimulants d'action brève inhalés à la demande).

- ❖ **asthme léger** : traitement préventif anti-inflammatoire quotidien par corticothérapie inhalée à faible dose.

- ❖ **asthme modéré** :

- il faut, dans un premier temps, augmenter la posologie des corticoïdes inhalés afin de contrôler au mieux la composante inflammatoire.

- dans un second temps, lorsque la consommation de β -2 stimulants d'action brève est pluriquotidienne ou lorsqu'il existe des symptômes nocturnes, il est recommandé d'associer un bronchodilatateur d'action prolongée (β -2 stimulant inhalé d'action prolongée ou β -2 stimulant oral à libération prolongée). Les récentes recommandations ANAES-AFSSAPS prévoient la possibilité de recourir d'emblée à l'association d'une corticothérapie inhalée et d'un β -2 stimulant inhalé d'action prolongée en cas de symptômes sévères ou de fonction respiratoire altérée.

Les anti-leucotriènes peuvent être utilisés comme traitement additionnel à la corticothérapie inhalée en tant qu'alternative aux β -2 stimulants d'action prolongée.

La théophylline à libération prolongée est une alternative aux β -2 stimulants d'action prolongée (qui sont utilisés préférentiellement), surtout lorsqu'il existe des symptômes nocturnes, mais présente de nombreux inconvénients parmi lesquels la nécessité d'un suivi thérapeutique du fait de sa marge thérapeutique étroite, de ses nombreux effets indésirables et de ses nombreuses interactions médicamenteuses.

- ❖ **asthme sévère** : il nécessite le plus souvent l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée, de bronchodilatateurs d'action prolongée (β -2 stimulants inhalés d'action prolongée, théophyllines à libération prolongée ou β -2 stimulant oral à libération prolongée, voire d'un anticholinergique), et d'une corticothérapie orale. Le but de l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée et de bronchodilatateurs d'action prolongée est de retarder ou réduire le recours à une corticothérapie orale continue minimale.

Chez les patients atteints d'asthme persistant sévère allergique (confirmé par dosage d'IgE), mal contrôlé par les traitements habituels, corticoïde inhalé à forte dose et β 2 stimulant de longue durée d'action, le traitement additionnel par omalizumab (anti IgE) peut être une alternative à la corticothérapie orale.

➤ Place des spécialités SYMBICORT TURBUHALER :

Ces spécialités sont des traitements de seconde intention dans le traitement de fond des patients atteints d'asthme persistant pour lesquels l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde à un broncho-dilatateur bêta-agoniste de longue durée d'action est justifiée, c'est-à-dire :

- les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un broncho-dilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée à la demande.

ou

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

6.2.2. Dans la BPCO

➤ Stratégie thérapeutique du traitement de la BPCO :

Selon les recommandations de la Société de pneumologie de langue française (2003) et le consensus international GOLD, « Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease » (actualisation 2004) :

La BPCO se définit comme une maladie chronique et lentement progressive caractérisée par une diminution non complètement réversible des débits aériens. On distingue 3 stades de sévérité en fonction du VEMS et du rapport VEMS/CV.

Aucune thérapeutique médicamenteuse ne permet de modifier le déclin à long terme de la fonction pulmonaire qui est la caractéristique spécifique de cette maladie. L'arrêt du

tabagisme, seule mesure susceptible d'interrompre la progression de l'obstruction bronchique et de retarder l'insuffisance respiratoire, est un objectif prioritaire quel que soit le stade de la maladie (grade A).

La recherche et la prévention d'une éventuelle exposition respiratoire aux polluants professionnels font également partie des premières mesures à mettre en œuvre (grade A). La réhabilitation et la kinésithérapie ont une place importante dans la prise en charge des malades atteints de BPCO.

En dehors des exacerbations, les médicaments utilisés dans la BPCO visent à diminuer les symptômes et à réduire les complications.

Les bronchodilatateurs (bêta-2 agonistes et anticholinergiques) en prise à la demande ou en continu constituent le principal traitement symptomatique de la BPCO (grade A). Les théophyllines peuvent être utilisées en cas de difficulté d'utilisation des bronchodilatateurs inhalés ou d'amélioration insuffisante de la dyspnée mais l'index thérapeutique de ces molécules est étroit.

Les bêta-2 agonistes de longue durée d'action et les anticholinergiques sont recommandés chez les patients utilisant les bronchodilatateurs de façon pluriquotidienne (grade C).

L'évaluation du rapport bénéfice/risque des corticoïdes inhalés dans la BPCO est imparfaite. 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. Actuellement, ils sont indiqués en association avec un bronchodilatateur uniquement chez les patients atteints de BPCO sévère à très sévère avec un VEMS < 50 % de la valeur théorique et des exacerbations répétées. Les corticoïdes par voie générale ne sont pas recommandés.

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

➤ Place des spécialités SYMBICORT TURBUHALER :

SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg et 400/12 µg par dose ont une place limitée dans la stratégie thérapeutique dans la mesure où, d'une part, il s'agit d'un traitement de seconde intention dans un groupe très restreint de patients caractérisés par un VEMS < 50 % de la théorique et des exacerbations fréquentes, malgré un traitement continu par un bronchodilatateur de longue durée d'action, et où, d'autre part, la quantité d'effet observée dans les études cliniques a été faible.

Le traitement doit être réévalué et ne doit être poursuivi que si le patient en ressent un bénéfice.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

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

La commission de la Transparence demande que le laboratoire finalise, dans les plus brefs délais, le protocole de l'étude demandée dans son avis du 14/01/2004 afin que cette étude soit mise en place rapidement.

6.3.1. Conditionnement :

Ils sont adaptés aux conditions de prescription et de délivrance.

6.3.2. Taux de remboursement : 65 %

ANNEXE

Etude d'utilisation des associations fixes en médecine générale

Cette étude réalisée sur un échantillon de 215 médecins généralistes du réseau Thalès a inclus 1158 patients, pour lesquels un traitement par Symbicort Turbuhaler ou Seretide Diskus a été débuté ou renouvelé entre décembre 2005 et février 2006.

Du fait d'erreurs de mesure, il est regrettable que les résultats du VEMS n'aient pu être pris en compte dans cette étude, ce qui en limite l'intérêt.

Les 719 patients inclus avec un diagnostic d'asthme (62% de l'échantillon total) étaient âgés en moyenne de 49 ans et 57% étaient des femmes. Plus de la moitié des patients (51,6%) n'avait pas de traitement de fond antérieur par corticoïdes, 20,9% recevaient des associations fixes, 12,1% des associations libres et 15,4% des corticoïdes inhalés seuls. Sur la base des critères de contrôle de l'asthme (en dehors du VEMS), 45% des patients étaient en contrôle inacceptable (N=322), 44% en contrôle acceptable (N=316) et 11% en contrôle optimal (N=81). Au jour de la consultation, les médecins ont prescrit dans 55% des cas du Seretide Diskus ou Spray et dans 45% des cas du Symbicort Turbuhaler à une posologie moyenne en corticoïde de 924 µg pour Seretide Diskus et de 787 µg pour Symbicort Turbuhaler.

L'âge moyen des 439 patients inclus avec un diagnostic de BPCO (38% de l'échantillon total) était de 64 ans et 64% étaient des hommes. Trente et un pour cent des patients avaient au moins deux critères pouvant faire suspecter une maladie asthmatique associée (18% ont enregistré un test de réversibilité supérieur à 12%, 26% étaient non-fumeurs ou fumaient moins de 10 paquets-année). Soixante quatre pour cent ont présenté au moins deux exacerbations dans l'année précédant la consultation. Cent quatre-vingt quinze patients (44%) n'avaient ni ALD, ni antécédents pouvant faire suspecter une maladie asthmatique associée ; parmi ces patients, 107 (55%) ont présenté au moins 2 épisodes d'exacerbations dans l'année précédant la consultation.

Le traitement antérieur à la 1^{ère} prescription de Symbicort Turbuhaler ou de Seretide Diskus était, dans 42% des cas, un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ou de courte durée d'action, dans 6% des cas, une association fixe (changement de spécialité) et dans 11% des cas, un autre traitement (et notamment des corticoïdes inhalés). Pour les autres patients, 31% n'avaient eu aucune prescription liée à la BPCO et les informations n'étaient pas disponibles pour 9%. Au jour de la consultation, les médecins ont prescrit dans 57% des cas du Seretide Diskus et dans 43% des cas du Symbicort Turbuhaler à une posologie moyenne en corticoïde de 1025 µg pour Seretide Diskus et de 863 µg pour Symbicort Turbuhaler.