

AVIS DE LA COMMISSION

14 janvier 2004

SYMBICORT TURBUHALER 200/6 mg par dose, poudre pour inhalation
Inhalateur de 120 doses

SYMBICORT TURBUHALER 400/12 mg par dose, poudre pour inhalation
Inhalateur de 60 doses

AstraZeneca

budésonide / fumarate de formotérol dihydraté

Liste I

Date de l'AMM (procédure décentralisée) et de ses rectificatifs :

- dosage 200/6 µg : 12 mars 2001
- dosage 400/12 µg : 06 août 2002
- extension d'indication au traitement symptomatique de la BPCO sévère : 23 mai 2003

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

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

budésonide
fumarate de formotérol dihydraté

1.2. Originalité

Association fixe d'un corticoïde (budésonide) et d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste (formotérol). SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg et 400/12 µg par dose avec SERETIDE DISKUS 500/50 µg par dose sont les premières spécialités ayant une indication dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) dans les formes sévères.

1.3. Indication(s)

Asthme :

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

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

ou

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

Bronchopneumopathie chronique obstructive :

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.

1.4. Posologie

Adultes :

- dosage 200/6µg : 2 inhalations 2 fois par jour
 - dosage 400/12 µg : 1 inhalation 2 fois par jour
- (voir détail dans le RCP)

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (version 2003)

R03AK07

R : système respiratoire
03 : médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
A : adrénergique pour inhalation
K : adrénergiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
07 : formotérol et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Spécialités associant un corticoïde et un bêta-agoniste de longue durée d'action, indiquées dans la BPCO sévère : SERETIDE DISKUS 500/50 µg par dose (AMM octroyée le 23 mai 2003 dans cette extension d'indication, examen en cours par la Commission de la Transparence).

Il existe des spécialités inhalées ayant pour principe actif un corticoïde seul ou un bronchodilatateur de longue durée d'action seul. Cependant, les spécialités à base de corticoïdes inhalés seuls n'ont pas d'indication dans la BPCO.

Bronchodilatateurs de longue durée d'action sous forme inhalée :

- formotérol : FORADIL 12 µg
- salmétérol : SEREVENT 25 et 50 µg/dose
SEREVENT DISKUS 50 µg/dose
SISEROL 25 et 50 µg/dose
SISEROL DISKUS 50 µg/dose

L'ipratropium, bronchodilatateur anticholinergique, sous forme inhalée (spécialité ATROVENT) peut être également utilisé comme traitement symptomatique continu de la BPCO à la posologie de 1 à 2 bouffées 2 à 4 fois par jour.

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Sans objet.

2.2.3 Données d'utilisation

Données IMS-DOREMA (cumul mobile annuel mai 2003) et données Afssaps (déclarations de vente annuelles) :

SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose (120 doses)

Unités vendues (2002) : 1.494.764

Répartition des prescriptions par indication :

Asthme : 64,6 %

Autre maladie pulmonaire obstructive : 6,3 %

Bronchite aiguë ou chronique, toux, emphysème, insuffisance respiratoire : 16,6 %

Autres : 12,5 %

SYMBICORT TURBUHALER 400/12 µg/dose (120 doses)

(commercialisé en 2003)

Répartition des prescriptions par indication :

Asthme : 62,7 %

Autre maladie pulmonaire obstructive : 15,3 %

Bronchite aiguë ou chronique, toux, emphysème : 8 %

Symptômes et signes relatifs aux appareils circulatoire et respiratoire : 4,6 %

Rhinite allergique et vasomotrice : 3,8 %

Autres : 5,6 %

Ces données vont dans le même sens que celles observées pour l'autre association fixe.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments utilisés dans le traitement continu de la BPCO.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

2 études ont comparé l'association budésonide/formotérol (SYMBICORT TURBUHALER) au budésonide et au formotérol en monothérapie.

	étude 1	étude 2
Type d'étude	Multicentrique, randomisée, double aveugle, vs placebo et composants de l'association	
Durée de l'étude	12 mois	
Patients randomisés :		
Total	812	1 022
Budésonide/formotérol	208	254
Budésonide	198	257
Formotérol	201	255
placebo	205	256
Critères d'inclusion	- BPCO avec symptômes depuis plus de 2 ans - Age > 40 ans - Antécédent de tabagisme : 10 paquets-année (1 paquet-année = 20 cigarettes /j pendant 1 an) - VEMS¹ 50 % valeur prédite, avant bronchodilatateur - VEMS/CV² 70 %, avant bronchodilatateur - Utilisation de bêta-2 mimétique d'action rapide à la demande - Antécédent d'au moins 1 exacerbation de BPCO nécessitant la prescription d'un corticoïde par voie orale et/ou d'une antibiothérapie durant l'année précédente	
	Patient symptomatique durant la période de pré-inclusion	
Critères d'exclusion	- Patients avec antécédents d'asthme et/ou rhinite allergique avant 40 ans - Autre pathologie pulmonaire selon l'avis de l'investigateur	
Traitements	Budésonide/formotérol : 2 doses de 200/6 µg, 2 fois/j Budésonide : 2 doses de 200 µg, 2 fois/j Formotérol : 2 doses de 6 µg, 2 fois/j Placebo Les bronchodilatateurs de courte durée d'action sont autorisés	
Critères principaux	- Fréquence des exacerbations sévères (aggravation des symptômes nécessitant le recours, selon l'avis de l'investigateur, aux corticoïdes oraux et/ou le recours à une antibiothérapie et/ou une hospitalisation) - VEMS mesuré après la prise du traitement et à distance d'au moins 6 heures de la prise d'un bronchodilatateur de courte durée d'action	- Délai de survenue de la 1^{ère} exacerbation sévère : <u>l'état de base des patients a été optimisé pendant la période de pré-inclusion par une cure courte de corticoïdes oraux et un traitement par formotérol</u> - VEMS mesuré après la prise du traitement et mesuré à distance d'au moins 6 heures de la prise d'un bronchodilatateur de courte durée d'action

1 . VEMS : volume expiratoire maximum en 1 seconde

2 . CV : capacité vitale

Critères secondaires	Fréquence des exacerbations légères (>4 inhalations de bronchodilatateur à la demande)	Fréquence des exacerbations sévères
	- Débit expiratoire de pointe (DEP) matin et soir mesuré avant traitement - Capacité vitale - Consommation de bêta-2 agonistes de courte durée d'action - Score de symptômes (score 0 à 16) - Réveils nocturnes (score 0 à 4) - Qualité de vie : - questionnaire respiratoire de St-George Hospital : une variation de 4 points est considérée comme cliniquement significative - SF-36 résumé	

Remarques :

- 1 - Du fait de l'indication qui préconise l'utilisation de SYMBICORT TURBUHALER après échec d'un traitement bronchodilatateur continu, la seule comparaison pertinente est celle versus formotérol en monothérapie.
- 2 - La définition du critère « exacerbation sévère » englobe la simple mise sous antibiotique qui n'est pas un critère suffisant pour caractériser la sévérité d'une exacerbation et peut correspondre au traitement d'une infection des voies respiratoires en dehors d'une exacerbation. Par conséquent, ce critère ne permet pas de juger de la sévérité de l'exacerbation. Les critères d'Anthonisen (i.e. augmentation du volume de l'expectoration, de la purulence de l'expectoration, de la dyspnée) n'ont pas été appliqués pour définir la nécessité d'une antibiothérapie.
- 3 - Dans l'étude 2, les conditions de prescription de l'association, c'est-à-dire après une cure de corticoïdes oraux, ne correspondent pas à celles définies dans l'AMM.

Résultats :

Exacerbations nécessitant le recours aux corticoïdes oraux et/ou à une antibiothérapie et/ou une hospitalisation

Etude 1	Budésonide/formotérol	Budésonide	Formotérol	Placebo
N (patients analysés)	204	192	199	201
Fréquence : exacerbation/patient/année (critère principal)	1,42	1,59 (NS)*	1,84 *	1,87
1 exacerbation	125 (61,3 %)	114 (59,4 %)	111 (55,8 %)	119 (59,2 %)
Distribution des exacerbations :				
0	79 (38,7 %)	78 (40,6 %)	88 (44,2 %)	82 (40,8 %)
1	58 (28,4 %)	57 (29,7 %)	43 (21,6 %)	57 (28,4 %)
2	38 (18,6 %)	30 (15,6 %)	31 (15,6 %)	29 (14,4 %)
3	20 (9,8 %)	9 (4,7 %)	11 (5,5 %)	10 (5,0 %)
4	4 (2,0 %)	6 (3,1 %)	8 (4,0 %)	11 (5,5 %)
5	3 (1,5 %)	9 (4,7 %)	8 (4,0 %)	5 (2,5 %)
6	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)	3 (1,5 %)	4 (2,0 %)
7	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (1,5 %)	0 (0,0 %)
8	2 (1,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)
10	0 (0,0 %)	2 (1,0 %)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)
11	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)
15	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)
Total exacerbations	241	239	293	267

*: non significatif vs placebo

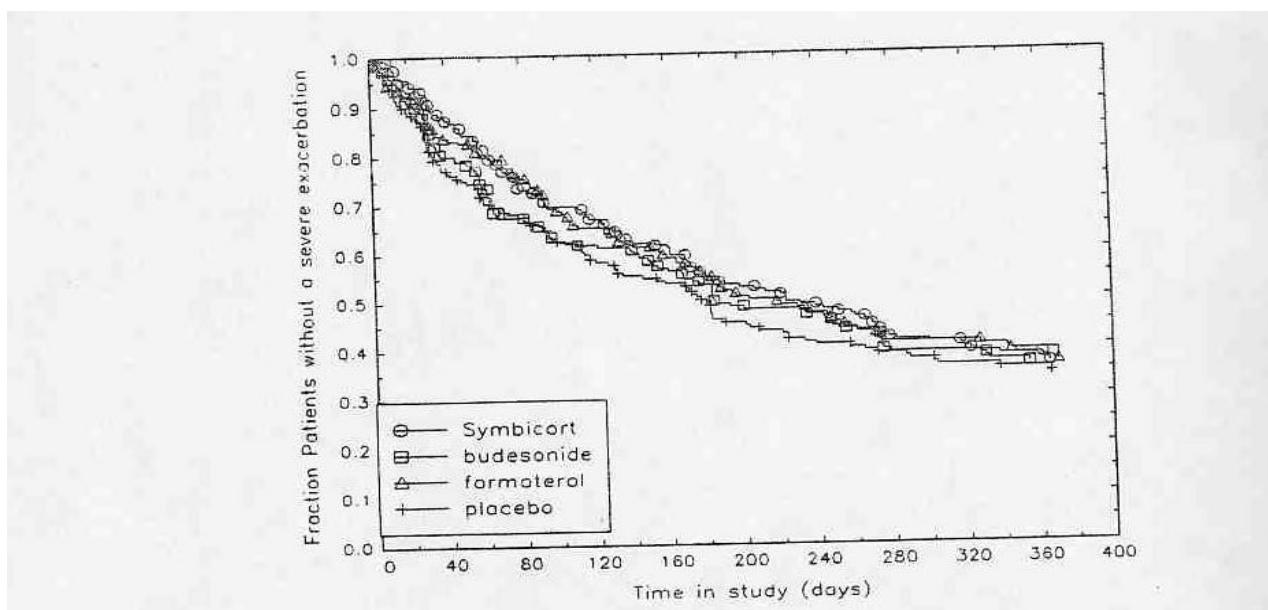
NS : non significatif vs l'association

Etude 1	Budésonide/formotérol	Budésonide	Formotérol	Placebo
N (patients analysés)	204	192	199	201
Nbre d'hospitalisations dues à la BPCO	24	12	19	21
1 hospitalisation	22	11	18	20
Nbre de cures de corticoïdes/patients/an	0,74	0,76 (NS)	1,04*	1,07
Nbre de jours sous corticoïde oral/patient/an	8,24	8,04 (NS)	11,22 (NS)*	12,17

*: non significatif vs placebo

NS : non significatif vs l'association

Dans l'étude 1, aucune différence n'a été mise en évidence entre les différents groupes en ce qui concerne le délai de survenue de la première exacerbation sévère (voir figure ci-dessous).



Etude 2	Budésonide/formotérol	Budésonide	Formotérol	Placebo
N (patients analysés)	252	254	248	250
Temps médian jusqu'à la 1 ^{ère} exacerbation sévère (jour) (critère principal)	254	178 *	154*	96
Fréquence : exacerbation/patient/année	1,38	1,60 (NS)*	1,85*	1,80

* : non significatif vs placebo

NS : non significatif vs l'association

Exploration fonctionnelle respiratoire

VEMS

Etude 1	Association	Budésonide	Formotérol	Placebo
Patients analysés	201	182	191	185
VEMS : moyenne ajustée (ratio par rapport à l'état initial) (%)	111,52	102,14	110,15 (NS)	97,03
Association vs autre traitement (ratio %)	-	109,18	101,25 (NS)	114,94

NS : non significatif vs l'association

Etude 2	Association	Budésonide	Formotérol	Placebo
Patients analysés	234	223	213	214
VEMS : moyenne ajustée (ratio par rapport à l'état initial) (%)	98,96	88,88*	93,93	86,74
Association vs autre traitement (ratio %)	-	111,34	105,36	114,09

* : non significatif vs placebo

Capacité vitale

Etude 1	Association	Budésonide	Formotérol	Placebo
Patients analysés	198	177	188	185
CV : moyenne ajustée (ratio par rapport à l'état initial) (%)	106,79	101,95	109,14	98,39
Association vs autre traitement (ratio %)	-	104,74	97,84 (NS)	108,53

NS : non significatif vs l'association

Etude 2	Association	Budésonide	Formotérol	Placebo
Patients analysés	232	220	212	214
CV : moyenne ajustée (ratio par rapport à l'état initial) (%)	99,10	91,54	96,72	91,26
Association vs autre traitement (ratio %)	-	108,25	102,46 (NS)	108,60

NS : non significatif vs l'association

DEP matin et soir

Etude 1	Association	Budésonide	Formotérol	Placebo
Variations moyennes ajustées				
Patients analysés	205	194	197	203
DEP matin (l/min)	26,4	10,6	14,7	2,4
Association vs autre traitement (différence)	-	15,8	11,6	24
DEP soir (l/min)	23,1	8,6*	11,8	3,0
Association vs autre traitement (différence)	-	14,6	11,3	20,1

*: non significatif vs placebo

Etude 2 Variations moyennes ajustées	Association	Budésonide	Formotérol	Placebo
Patients analysés	250	254-253	249	250
DEP matin (l/min)	2,7	-12,1	-4,5	-15,6
Association vs autre traitement (différence)	-	14,8	7,2	18,3
DEP soir (l/min) :	-3,1	-15,2	-8,2	-17,2
Association vs autre traitement (différence)	-	12 ,1	5,1 (NS)	14,1

Autres critères

Etude 1 Variations moyennes ajustées	Association	Budésonide	Formotérol	Placebo
Score SGRQ total	-5,37	-3,34 (NS)*	-4,89 (NS)*	-2,33
Score SF-36 : - composante physique - composante mentale	2,28 0,95	0,06* 1,59 (NS)	1,38 (NS)* 0,38 (NS)	0,96 (NS) -1,12
Recours à un bronchodilatateur de courte durée d'action/jour :	-1,5	-0,8	-1,4 (NS)	-0,2
Réveils nocturnes (score 0 à 4)	-0,36	-0,16	-0,20	-0,02
Symptômes (score 0 à16)	-2,22	-1,52 (NS)	-1,95 (NS)	-1,45

*: non significatif vs placebo

NS : non significatif vs l'association

Etude 2 Variations moyennes ajustées	Association	Budésonide	Formotérol	Placebo
Score SGRQ total	-2,37	2,09	0,96	5,09
Score SF-36 : - composante physique - composante mentale	-0,71 -0,85	-1,42 (NS) -2,49 (NS) *	-2,15* -0,32 (NS)	-3,01 -3,03
Recours à un bronchodilatateur de courte durée d'action/jour :	0,4	1,1*	0,7	1,1
Réveils nocturnes (score 0 à 4)	-0,06	-0,01 (NS)	-0,02 (NS)	0,10
Symptômes (score 0 à16)	0,12 (NS)	0,38*	0,15 (NS)	0,69

*: non significatif vs placebo

NS : non significatif vs l'association

Discussion :

Dans l'étude 1, le nombre d'exacerbations observées par patient et par an a été plus faible dans le groupe des patients traités par l'association budésonide/formotérol que dans les groupes placebo et formotérol (environ 0,4 exacerbations/patient/par an). Cependant, la validité de ce résultat est discutable car :

1. la définition du critère «exacerbation sévère» ne permet pas de caractériser la sévérité d'une exacerbation et peut correspondre au traitement d'une infection des voies respiratoires en dehors d'une exacerbation ;
2. le nombre d'exacerbations dans l'année qui précède l'inclusion n'est pas connu, ce qui ne permet pas d'apprécier l'homogénéité des groupes à l'inclusion et le degré de sévérité de la maladie sur ce critère qui est essentiel dans le libellé de l'indication ;
3. environ 40 % des patients de l'étude, et ce quelque soit le groupe, n'ont pas eu d'exacerbations au cours de l'étude ; par conséquent, une grande proportion des patients était à un stade de la maladie qui aurait sans doute pu être contrôlée uniquement par un traitement bronchodilatateur continu ;
4. le groupe formotérol a compté 3 patients ayant 10, 11 et 15 exacerbations/an soit 36 exacerbations qui peuvent expliquer à eux seuls les 2/3 de la différence versus l'association budésonide/formotérol (52 exacerbations) ; on ne peut pas éliminer le fait que des patients asthmatiques aient été inclus dans cette étude qui comportaient les mêmes critères d'inclusion que dans l'étude 2 pour laquelle l'effet de l'optimisation par corticoïde oral et bêta-agoniste de longue durée d'action a augmenté, en moyenne, le VEMS de près de 20 % ($210 \text{ ml} \pm 320 \text{ ml}$) ;
5. le nombre d'hospitalisations, critère pertinent pour caractériser la survenue et la sévérité d'une exacerbation, a été comparable dans les différents groupes ;
6. il n'a pas été mis en évidence de différence sur le nombre de jours sous traitement corticoïde oral.

Par ailleurs, le fait que 40 % des patients n'ait pas eu d'exacerbations pendant la durée de l'étude montre qu'un antécédent d'au moins 1 exacerbation nécessitant la prescription d'un corticoïde par voie orale et/ou d'une antibiothérapie durant l'année précédente n'est pas prédictif de la survenue d'exacerbation dans l'année qui suit.

En termes de VEMS, de capacité vitale et de DEP, l'association n'a pas apporté pas d'amélioration significative par rapport au formotérol.

Sur les autres critères de jugement (qualité de vie, symptômes, réveils nocturnes, consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action), les résultats sur l'ensemble des deux études n'ont pas montré de supériorité de l'association par rapport au formotérol.

Les résultats de l'étude 2 ne permettent pas de tirer des conclusions en termes d'efficacité dans la mesure où les patients avaient reçu une cure de corticoïde oral avant le début de l'étude, ce qui ne correspond pas aux conditions d'utilisation préconisées par l'AMM (utilisation de SYMBICORT TURBUHALER après échec d'un traitement bronchodilatateur continu). De plus, on ne peut pas exclure une interférence de la cure de corticoïdes oraux sur l'efficacité des différents traitements.

En effet, la prolongation importante du temps médian jusqu'à la première exacerbation obtenue avec l'association n'est pas corroborée par une diminution importante (et cliniquement pertinente) de la fréquence des exacerbations à long terme par rapport au formotérol : environ 0,4 exacerbation/patient/an soit 1 exacerbation évitée tous les 2,5 ans. De plus, ce résultat ne concorde pas avec l'absence de différence entre les traitements sur ce critère dans l'étude 1.

Par ailleurs, les valeurs de DEP au cours du traitement n'ont pas été améliorées, voire ont été inférieures, par rapport à l'état initial correspondant à la fin de la cure de corticoïde oral.

3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les différents groupes de traitement ont été principalement des bronchospasmes, des infections respiratoires.

Les effets indésirables spécifiques de la classe des corticoïdes et des bêta-2 agonistes ont été peu nombreux (<3 %) : céphalées, tremblements, palpitations, tachycardie, crampes musculaires, et dysphonie et candidose plus spécifiquement pour l'association et le budésonide.

Les effets indésirables ont été peu à modérément sévères à l'exception des bronchospasmes qui étaient modérés à sévères.

3.3. Conclusion

Dans les conditions d'utilisation préconisées par l'AMM, la fréquence des exacerbations a été plus faible avec l'association budésonide/formotérol qu'avec le formotérol en monothérapie. Toutefois, dans les conditions de prescription définies par l'AMM, le bénéfice clinique pour le patient reste négligeable : 1 exacerbation évitée tous les 2,5 ans sans réduction des hospitalisations et du nombre de jours sous corticoïdes oraux pour exacerbation. Une réserve doit être faite sur la validité de ces résultats en raison des biais méthodologiques de ces études, notamment en ce qui concerne la définition de l'exacerbation, qui n'est pas considérée comme pertinente.

Sur les paramètres ventilatoires - VEMS, DEP du matin et du soir et capacité vitale - de même que sur la symptomatologie et la qualité de vie, aucune amélioration n'a été mise en évidence par rapport au formotérol.

Les effets indésirables rapportés pour l'association correspondent à ceux de chacun des composants avec, en particulier, une fréquence plus importante que sous formotérol d'infections respiratoires, de bronchospasmes et de candidoses.

En conclusion, ces deux études n'ont pas permis d'établir une supériorité de l'association budésonide/formotérol en termes d'efficacité, notamment sur la réduction des exacerbations, et de tolérance par rapport au formotérol qui doit être considéré comme le comparateur de cette association puisque celle-ci s'adresse aux patients qui sont insuffisamment contrôlés par un traitement bronchodilatateur continu.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'affection concernée par SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg et 400/12 µg par dose entraîne un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.

Du fait d'une quantité d'effet faible de l'adjonction d'un corticoïde inhalé à un bronchodilatateur de longue durée d'action (dans les conditions de prescription définies par l'AMM : 1 exacerbation évitée tous les 2,5 ans sans diminution du nombre d'hospitalisations et du nombre de jours sous corticoïdes oraux), le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est faible.

Ces spécialités 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.

En dépit de la gravité, de la fréquence de la BPCO et de l'absence d'alternative médicamenteuse, mais en raison d'une quantité d'effet faible et d'une place très limitée dans la stratégie thérapeutique, SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg et 400/12 µg ont peu d'intérêt en termes de santé publique.

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

4.2. Amélioration du service médical rendu

SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg et 400/12 µg par dose n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à la prise en charge habituelle de ces patients.

4.3. Stratégie thérapeutique

Classification de la BPCO par stades de sévérité (Société de Pneumologie de Langue Française, 2003)

Stades	Caractéristiques
0 : à risque	Symptômes chroniques : toux, expectoration VEMS normal
I : BPCO peu sévère	VEMS/CVF < 70 % VEMS > 80 % de la valeur prédite avec ou sans symptômes chroniques (toux expectoration)
II : BPCO moyennement sévère	VEMS/CVF < 70 % 30 % VEMS < 80 % de la valeur prédite IIA : 50 % VEMS < 80 % de la valeur prédite IIB : 30 % VEMS < 50 % de la valeur prédite, avec ou sans symptômes chroniques (toux, expectoration, dyspnée)
III : BPCO sévère	VEMS/CVF < 70 % VEMS < 30 % de la valeur prédite ou VEMS < 50 % de la valeur prédite en présence d'insuffisance respiratoire chronique (PaO ₂ < 60 mmHg) ou de signes cliniques satellites d'HTAP

Aucune thérapeutique médicamenteuse ne permet de modifier le déclin à long terme de la fonction pulmonaire qui est la caractéristique spécifique de cette maladie. Les médicaments utilisés dans la BPCO visent à diminuer les symptômes et réduire les complications (consensus international GOLD, « Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease », 2001).

Selon les recommandations du consensus GOLD et celles de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF 2003), les bronchodilatateurs (bêta-2 mimétiques et anticholinergiques) constituent le principal traitement symptomatique de la BPCO (grade A).

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.

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.

4.4. Population cible

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

Selon les données épidémiologiques européennes disponibles, environ 25% des patients atteints de BPCO ont un VEMS<50 % de la valeur théorique soit 288.000 patients.

Parmi ces patients 30 % ont au moins 2 exacerbations/an soit environ 86.000 patients.

Dans la mesure où le produit a déjà une indication dans l'asthme, il convient d'exclure de la population cible la part des patients ayant un asthme associé. D'après les données disponibles, environ 20 % des patients atteints de BPCO souffrent également d'asthme. Sur cette base, la population cible supplémentaire à celle déjà traitée pour asthme représenterait environ 70.000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

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

Demande particulière de la Commission

Etant donné que :

- la quantité d'effet observée avec SYMBICORT TURBUHALER est faible,
- la place des traitements associant un bêta-2 agoniste de longue durée d'action à un corticoïde inhalé dans la stratégie thérapeutique est limitée,
- les associations fixes sous forme inhalée, bêta-2 agoniste plus corticoïde, sont déjà prescrites pour 25 % des cas dans la bronchite chronique ou d'autres maladies obstructives non asthmatiques,

la Commission demande la réalisation d'un suivi post-AMM des patients traités par ce type d'association.

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 l'observance) des associations fixes,
- mesure de l'impact des associations fixes sur la morbidité.

4.4.1 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 35 %.