

AVIS DE LA COMMISSION

7 avril 2004

SISEROL 25 µg par dose, suspension pour inhalation buccale en flacon pressurisé avec valve doseuse

B/60 ou 120 doses

SISEROL DISKUS 50 µg par dose, poudre pour inhalation

B/28 ou 60 doses sous plaquette thermoformée avec distributeur

Laboratoires GLAXOSMITHKLINE

Xinafoate de salmétérol

Liste I

Date de l'AMM :

SISEROL 25 µg par dose : 30 décembre 1991

SISEROL DISKUS 50 µg par dose : 25 mai 1995

Rectificatifs d'AMM :

10 décembre 1996, 8 janvier 1999 : mises en garde et précautions d'emploi, effets indésirables et surdosage

22 août 2003 : modification du libellé de l'indication

Motif de la demande :

Modification des conditions d'inscription sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités :

- forme suspension pour inhalation, 25 µg/dose : B/120 doses
- forme DISKUS poudre pour inhalation, 50 µg/dose : B/60 doses

Modification des conditions d'inscription sur la liste Collectivité :

- forme suspension pour inhalation, 25 µg/dose : B/60 doses
- forme DISKUS poudre pour inhalation, 50 µg/dose : B/28 doses

Seule l'indication ayant fait l'objet d'une modification de son libellé est examinée : « traitement symptomatique continu des autres bronchopneumopathies obstructives réversibles » devient « traitement symptomatique de la BPCO ».

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Xinafoate de salmétérol

1.2. Originalité

Néant.

1.3. Indications

➤ *Ancien libellé :*

Traitement symptomatique continu de l'asthme et des autres bronchopneumopathies obstructives réversibles :

. chez les patients nécessitant des prises quotidiennes de bêta-2 agonistes à action rapide et de courte durée ;
. et/ou en cas de symptômes nocturnes ;
en association avec un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes inhalés.

Traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

N.B. : le salmétérol n'est pas un traitement de la crise d'asthme. En cas de crise d'asthme, utiliser un bêta-2 mimétique d'action rapide de courte durée par voie inhalée ou en fonction de la gravité par voie injectable.

➤ *Nouveau libellé :*

Traitement symptomatique continu de l'asthme :

. chez les patients nécessitant des prises quotidiennes de bêta-2 agonistes à action rapide et de courte durée ;
. et/ou en cas de symptômes nocturnes ;
en association avec un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticoïdes inhalés.

Traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

N.B. : le salmétérol n'est pas un traitement de la crise d'asthme. En cas de crise d'asthme, utiliser un bêta-2 mimétique d'action rapide de courte durée par voie inhalée ou en fonction de la gravité par voie injectable.

Traitement symptomatique de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

N.B. : il n'y a pas lieu d'associer systématiquement un corticoïde inhalé à un bronchodilatateur dans le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

Pour la forme DISKUS :

Cette spécialité est particulièrement adaptée aux sujets chez qui il a été mis en évidence une mauvaise synchronisation main/poumon nécessaire pour une utilisation correcte des aérosols doseurs classiques sans chambre d'inhalation.

1.4. Posologie

Réservé aux adultes et aux enfants de plus de 4 ans :

Traitement symptomatique continu de l'asthme :

- Dose usuelle : 50 µg matin et soir
- Dose maximale :
 - chez l'adulte : 100 µg matin et soir (2 doses de 50 µg à inhaler matin et soir)
 - chez l'enfant de plus de 4 ans : il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation de posologies supérieures à 50 µg deux fois par jour dans cette indication.

Traitement préventif de l'asthme induit par l'effort :

- 1 dose de 50 µg 1/2 à 1 heure avant l'effort.

Traitement symptomatique de la bronchopneumopathie chronique obstructive :

- chez l'adulte : 1 dose de 50 µg matin et soir.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003)

R03AC12

R : système respiratoire
03 : médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
A : adrénérgiques pour inhalation
C : agonistes sélectifs bêta-2 adrénérgiques
12 : salmétérol

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de longue durée d'action, sous forme inhalée, indiqués dans le traitement symptomatique continu de la BPCO :

- Bronchodilatateurs de longue durée d'action :
 - formotérol : FORADIL 12 µg
 - salmétérol : SEREVENT 25 µg par dose

SEREVENT DISKUS 50 µg par dose

Contrairement aux spécialités SEREVENT/SISEROL, le libellé de l'indication de FORADIL n'a pas été modifié et demeure le traitement symptomatique continu de l'asthme et des autres bronchopneumopathies obstructives réversibles.

- Bronchodilatateurs de longue durée d'action en association avec un corticoïde sous forme inhalée :
 - formotérol + budésonide : SYMBICORT TURBUHALER 200 et 400 µg par dose
 - salmétérol + fluticasone : SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose

L'indication de SYMBICORT TURBUHALER 200 et 400 µg par dose 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 un bronchodilatateur de longue durée d'action.

L'indication de SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose 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 bronchodilatateur continu.

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités est en cours d'examen pour ces spécialités. La Commission a rendu son avis sur ces spécialités le 14 janvier 2004.

2.2.2 Evaluation concurrentielle

- le premier en nombre de journées de traitement :
FORADIL 12 µg

- le plus économique en coût de traitement :
SEREVENT 25 µg/dose

- le dernier inscrit :
SEREVENT DISKUS 50 µg/dose (JO du 03/09/97)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les spécialités à base de bronchodilatateurs de courte durée d'action (bêta-2 agonistes et anticholinergiques seuls ou en association), les spécialités non inhalées à base de bêta-2 agonistes de longue durée d'action et les spécialités comportant des méthylxanthines (théophyllines) :

- Les bêta-2 agonistes de courte durée d'action ont l'indication : traitement symptomatique des exacerbations au cours de la bronchite chronique obstructive.

- Les anticholinergiques (bromure d'ipratropium, bromure d'oxitropium) ont l'indication : traitement symptomatique des exacerbations (en complément d'un bêta-2 mimétique d'action rapide et de courte durée par voie inhalée) au cours de la BPCO et traitement symptomatique continu du bronchospasme réversible de la BPCO.
- Les associations anticholinergique + bêta-2 agoniste de courte durée d'action ont l'indication : traitement symptomatique des exacerbations de la bronchite chronique obstructive lorsqu'il existe une composante réversible et traitement symptomatique continu du bronchospasme réversible de la BPCO lorsqu'un seul bronchodilatateur n'est pas suffisant.
- Les bêta-2 agonistes de longue durée d'action ont l'indication : traitement symptomatique continu des bronchopneumopathies réversibles ou traitement symptomatique de la BPCO.
- Les théophyllines ont l'indication : traitement symptomatique continu des bronchopneumopathies ou des formes spastiques des BPCO.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Cinq études ont été présentées dans le dossier :

- 2 études pivot d'une durée de 12 mois ont comparé le salmétérol au placebo, dont l'une a comparé également le salmétérol à l'association salmétérol + fluticasone (SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose).
- 1 étude d'une durée de 4 mois a comparé le salmétérol utilisé à deux posologies (50 µg et 100 µg 2x/jour) au placebo.
- 2 études d'une durée de 3 mois ont comparé le salmétérol à l'ipratropium (ATROVENT) utilisé à une posologie adaptée au traitement symptomatique continu de la BPCO.

3.1.1. COMPARAISON SALMETEROL VERSUS ASSOCIATION SALMETEROL + FLUTICASONE et VERSUS PLACEBO

A. ETUDES PRINCIPALES

Objectifs et méthodologie des études :

	Etude 1	Etude 2
Type d'étude	Multicentrique, randomisée, double aveugle, vs placebo	
Objectif principal	Comparer l'efficacité du salmétérol vs placebo sur la fréquence des exacerbations	Comparer l'efficacité de l'association salmétérol/fluticasone vs salmétérol seul, fluticasone seul et vs placebo

Objectifs secondaires	Comparer l'efficacité du salmétérol vs placebo sur les critères secondaires d'évaluation.	Comparer l'efficacité du salmétérol et de la fluticasone seuls vs placebo Comparer la tolérance observée dans tous les groupes.
Durée de l'étude	12 mois	
Nombre de patients randomisés	Total 634 Salmétérol 316 Placebo 318	Total 1 465 Salmétérol 372 Placebo 361 Fluticasone/salmétérol 358 Fluticasone 374
Critères d'inclusion	• âge : 40 ans • VEMS avant bronchodilatation <70 % de la valeur théorique • 2 exacerbations par an durant les 3 années précédentes et 1 exacerbation dans l'année qui précède l'étude ayant nécessité un traitement antibiotique et/ou corticoïde oral. • patients « non-réversibles » définis par une augmentation inférieure à 10 % de la valeur théorique du VEMS, 30 minutes après inhalation de 400 µg de salbutamol • tabagisme présent ou passé • antécédents de bronchite chronique	
Critères de non inclusion	• pathologies respiratoires autres que la BPCO, antécédents d'asthme. • modification du traitement de la BPCO pendant la période d'inclusion (autre que l'utilisation de salbutamol ou le remplacement du bêta-2 agoniste de longue durée d'action), prise de corticoïdes oraux ou d'antibiotiques ou hospitalisation en raison d'une infection respiratoire	
Sortie d'étude	Le patient était maintenu dans l'essai quelque soit le nombre d'exacerbations et tant que l'investigateur jugeait sa participation possible.	Le patient devait sortir de l'essai s'il présentait plus de 2 exacerbations avec hospitalisation ou plus de 3 exacerbations ayant nécessité une antibiothérapie et/ou une corticothérapie orale.
Corticothérapie inhalée prise antérieurement	Poursuivie à la même dose durant l'étude (57 % des patients de l'étude recevaient une corticothérapie inhalée avant le début de l'étude)	Arrêt à l'inclusion (50 % des patients de l'étude recevaient une corticothérapie inhalée avant le début de l'étude)
Traitements	Salmétérol : 50 µg 2x/j	Salmétérol : 50 µg 2x/j Fluticasone/salmétérol : 50/500 µg 2x/j Fluticasone : 500 µg 2x/jour
Critère principal de jugement	Fréquence des exacerbations modérées/sévères (voir définitions dans le tableau ci-après)	Variation du VEMS <u>avant la prise</u> du traitement par rapport à au VEMS initial. Le VEMS doit être mesuré à distance de 6 heures de la prise d'un bronchodilatateur courte durée d'action et à distance de 12 heures du traitement précédent. Une variation de 100 ml est considérée comme cliniquement significative.

Critères secondaires	Fréquence des exacerbations légères (>4 inhalations de bronchodilatateur à la demande) • Dyspnée : échelle MRC (« Medical Research Council », score de 1 à 5) • Test de marche ("shuttle walk test" sur 12 minutes) • Dyspnée après test de marche sur 10 m : échelle Borg CR-10 avec scores de 0 à 11	• Fréquence des exacerbations modérées/sévères ayant nécessité un traitement antibiotique et/ou corticoïde oral (voir définitions dans le tableau ci-après). • Les hospitalisations étaient notées séparément.
	• Qualité de vie selon le « St George's Respiratory Questionnaire » (SGRQ) : une variation de 4 points (sur une échelle qui en compte 100) est considérée comme cliniquement significative.	

Définition des exacerbations dans les études :

EXACERBATIONS	Etude 1	Etude 2
Définition de l'exacerbation quelque soit le stade de gravité	Existence, durant au moins 2 jours consécutifs, de 2 ou plus des critères majeurs suivants : • augmentation de la dyspnée • augmentation du volume de l'expectoration • augmentation de sa purulence OU l'existence de l'UN de ces critères majeurs associé à l'un des critères mineurs suivants : • Inflammation pharyngée • Ecoulement nasal • Fièvre sans autre cause • Majoration de la toux • Majoration des sibilants	Aggravation des symptômes de BPCO
Exacerbation modérée	Nécessité d'un traitement par antibiotiques et/ou corticothérapie orale selon le jugement de l'investigateur OU suivant les critères ci-dessous : • <u>antibiothérapie</u> : expectoration purulente avec ou sans fièvre • <u>corticothérapie orale</u> : obstruction bronchique ne s'améliorant pas après augmentation de la consommation de salbutamol	Nécessité d'un traitement par antibiotiques et/ou corticoïdes oraux selon le jugement de l'investigateur OU suivant les critères ci-dessous : • <u>antibiothérapie</u> : si infection respiratoire c'est-à-dire 2 au moins des symptômes suivants : expectoration, purulence, augmentation du volume de l'expectoration, majoration de la dyspnée • <u>corticothérapie orale</u> : majoration des symptômes (toux expectoration, dyspnée) ET ▪ soit une augmentation de la consommation de salbutamol >4/24 h sur au moins 2 jours consécutifs, comparativement à celle mesurée à l'inclusion ▪ soit un DEP matinal inférieur d'au moins 50 l/min au moins 2 jours consécutifs par rapport à la valeur à l'inclusion.
Exacerbation sévère	Hospitalisation nécessaire	Hospitalisation urgente nécessaire

Résultats :

Dans l'étude 1 : la moyenne d'âge des patients inclus était de 62 ans, environ 47 % des patients étaient fumeurs à l'inclusion, leur VEMS était de 1,3 litre en moyenne (46 % de la valeur théorique) avec une réversibilité médiane de 2,9 % (-8,1 à 10,3 %) dans le groupe placebo et de 3,3 % (-7,9 à 11,4 %) dans le groupe salmétérol.

Dans l'étude 2 : la moyenne d'âge des patients inclus était de 63,2 ans, environ 50 % des patients étaient fumeurs à l'inclusion, leur VEMS était de 1,33 litre en moyenne (47 % de la valeur théorique) avec une réversibilité de 3,5 % (-34 à 10 %) dans le groupe placebo et de 3,5 % (-15 à 14 %) dans le groupe salmétérol.

• **ANALYSE EN INTENTION DE TRAITER**

➤ **Résultats sur les exacerbations :**

Etude 1	Placebo N = 318	Salmétérol N = 316
Nombre moyen d'exacerbations/patient/an (critère principal)	0,94	0,81 (NS)
Nombre moyen de cures de corticothérapie orale	0,36	0,89

Dans l'étude 1, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes sur la fréquence des exacerbations (critère principal).

Etude 2	Placebo N = 361	Salmétérol N = 372	Fluticasone N = 374	Association° salmétérol+fluticasone N = 358
Nombre moyen d'exacerbations/patient/an	1,33	1,04 *	1,05 *	0,97
Nombre moyen d'exacerbations/patient/an nécessitant un traitement corticoïde oral	0,76	0,54 *	0,50 *	0,46

* : non significatif vs l'association

° : l'association fixe salmétérol + fluticasone (SERETIDE DISKUS 500/50 µg par dose) est indiquée dans une population restreinte de patients atteints de BPCO sévère, caractérisée par un VEMS < 50 % de la valeur théorique et des antécédents d'exacerbations répétées, et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.

Dans l'étude 2, la diminution de la fréquence des exacerbations a été statistiquement significative versus placebo mais pas versus l'association salmétérol + fluticasone. Toutefois, dans cette étude, le seul recours à l'antibiothérapie pour définir une « exacerbation modérée » n'est pas un critère fiable car il peut y avoir confusion avec la nécessité de traiter une infection respiratoire en dehors d'une exacerbation.

➤ **Résultats sur les paramètres de la fonction ventilatoire :**

Etude 1 (mesure à 12 mois)	Placebo N = 318	Salmétérol N = 316
VEMS avant la prise (ml) :		
- moyenne ajustée	2449	2568
- différence vs placebo	-	119

Dans l'étude 1, le salmétérol a été statistiquement supérieur au placebo sur le VEMS avec une différence de 119 ml atteignant le seuil cliniquement pertinent (100 ml). Sur les autres paramètres ventilatoires (capacité vitale lente, capacité inspiratoire et rapport VEMS/capacité vitale forcée), le salmétérol a été statistiquement supérieur au placebo mais la taille des effets sur ces différents paramètres peut être considérée comme modeste.

Etude 2 (moyenne sur 12 mois)	Placebo N = 361	Salmétérol N = 372	Fluticasone N = 374	Association Fluticasone/salmétérol N = 358
VEMS avant la prise (ml), moyenne sur 12 mois (critère principal):				
- moyenne ajustée	1264	1323	1302	1 396
- différence vs placebo	-	60	39	133
- différence vs association	133	73	95	-

Dans l'étude 2, comparativement au placebo, la différence de 60 ml observée en faveur du salmétérol sur le VEMS avant la prise du traitement (critère principal dans cette étude) a été inférieure au seuil de 100 ml. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur les autres paramètres étudiés (capacité vitale forcée et débit expiratoire de pointe du matin). L'addition de la fluticasone au salmétérol n'a permis d'améliorer ni le VEMS, ni les autres paramètres ventilatoires de façon cliniquement significative.

➤ **Résultats sur les paramètres symptomatiques :**

Dans l'étude 1, une différence significative a été observée sur la dyspnée (échelle MRC : scores de 1 à 5) à partir du 10^{ème} mois. A 12 mois, l'odds ratio salmétérol/placebo est égal à 1,41 (IC95 % : [1,04 ; 1,92]).

Test de marche : une différence significative a été observée uniquement aux 4^{ème} et 12^{ème} mois. A 12 mois la distance de marche a été de 361 mètres pour les patients sous salmétérol versus 328 mètres pour les patients sous placebo (+ 33 mètres).

La sensation de dyspnée, évaluée après un parcours de 10 mètres, n'a pas été statistiquement différente entre les 2 groupes (échelle Borg CR-10).

Dans les études 1 et 2, des différences statistiquement significatives ont été observées en faveur du salmétérol comparativement au placebo sur : le nombre de réveils nocturnes, la dyspnée, la distance de marche et la consommation de

bronchodilatateurs de courte durée d'action (uniquement dans l'étude 1 pour ce critère). Toutefois, l'intérêt clinique de ces résultats n'est pas établi.

➤ **Résultats sur la qualité de vie :**

	Etude 1		Etude 2	
	Placebo N = 222	Salmétérol N = 216	Placebo N = 329	Salmétérol N = 333
Sore total SGRQ à l'inclusion	49,8	48,3	47,1	48,7
Variation moyenne (ajustée) par rapport à l'état initial au 12 ^{ème} mois	-2,3	-6,6*	-1,9	-2,8 (NS)

* : différence cliniquement significative (>4 points) observée à partir du 10^{ème} mois

Dans l'étude 1, la qualité de vie a été améliorée de façon statistiquement significative chez les patients traités par le salmétérol comparativement à ceux sous placebo. La différence observée (+4,3 points) atteint le seuil d'un effet cliniquement significatif (+4 points). Ces résultats en termes de qualité de vie, favorables au salmétérol, n'ont pas été confirmés par les résultats de la 2^{ème} étude.

• **ANALYSE D'UN SOUS-GROUPE DE PATIENTS AVEC VEMS<50 % DE LA VALEUR THEORIQUE (étude 2) : comparaison salmétérol versus association salmétérol + fluticasone**

Une analyse a posteriori a été réalisée sur un sous-groupe de patients ayant une maladie sévère définie par un VEMS < 50 % de la valeur théorique à l'état de base. Ce sous-groupe représentait 65 % de l'effectif total.

Critère principal :

Population avec VEMS<50 % théorique	Différence : association – placebo	Différence : association – salmétérol	Différence : association – fluticasone
VEMS avant prise (ml) : différence des moyennes ajustées entre les traitements	110	69	92

Critère secondaire :

Population avec VEMS<50 % théorique	Différence : Association – placebo	Différence : association – salmétérol	Différence : association – fluticasone
Score SGRQ total : différence entre les traitements	-2,3	-0,9 (NS)	-1,8

Les résultats obtenus dans le groupe de patients ayant une maladie sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) n'ont pas différé de ceux obtenus dans la population totale de l'étude.

Conclusion des études 1 et 2 :

Une seule étude a montré, sous salmétérol, une amélioration modeste sur la fonction ventilatoire (119 ml sur le VEMS) et la qualité de vie (+ 4,3 points sur l'échelle SGRQ), comparativement au placebo, chez des patients ayant une BPCO avec un VEMS < 70 % de la valeur théorique, une réversibilité de l'obstruction bronchique < 10 % et des antécédents d'exacerbation. Le salmétérol n'a pas permis de diminuer la fréquence des exacerbations.

Dans un sous-groupe de patients avec VEMS < 50 % de la valeur théorique, la différence observée entre le salmétérol et l'association salmétérol + fluticasone sur le VEMS (+ 69 ml en faveur du salmétérol) n'est pas cliniquement pertinente. Aucune différence entre ces deux groupes n'a été mise en évidence sur la fréquence des exacerbations, le nombre de cures de corticoïdes oraux et sur la qualité de vie.

B. DONNES COMPLEMENTAIRES

Etude 3 :

Cette étude d'une durée de 4 mois, multicentrique, randomisée, menée en double-aveugle sur une population similaire à celle des études 1 et 2, a comparé les doses de salmétérol 50 µg (N=229) et 100 µg (N=218) deux fois par jour au placebo (N=227). La posologie retenue par l'AMM est de 50 µg deux fois par jour.

Sur les critères principaux, il a été observé, comparativement au placebo, une amélioration statistiquement significative chez les patients traités par salmétérol 50 µg en ce qui concerne la fréquence des symptômes durant le jour et la nuit et le nombre de nuits sans symptômes. Cependant aucune différence n'a été observée sur le nombre de jours avec un score de symptômes <2 (échelle de score de 0 à 5) ni sur la distance de marche parcourue en 6 minutes.

Sur les critères secondaires, il a été observé une amélioration statistiquement significative, ayant atteint le seuil de pertinence clinique, sur le VEMS (augmentation de 100 ml) et la capacité vitale forcée, chez les patients traités par salmétérol 50 µg par rapport aux patients sous placebo. Le score de dyspnée après 6 minutes de marche a été réduit de manière statistiquement significative à la 8^{ème} et la 16^{ème} semaines. Le salmétérol 50 µg n'a pas permis de diminuer la fréquence des exacerbations.

3.1.2. COMPARAISON VERSUS IPRATROPIUM :

Objectifs et méthodologie des études :

	Etude 4	Etude 5
Type d'étude	Multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo	
Durée de l'étude	12 semaines	
Patients randomisés	Total N=405	Total N = 411

Critères d'inclusion	• 35 ans • Diagnostic de BPCO selon les critères ATS • Tabagisme (actuel ou antécédents) : 10 paquets-années • VEMS>700 ml et <65 % de la valeur théorique OU VEMS<700 ml si VEMS 40 % de la valeur théorique • VEMS/CVF 70 % • Score de dyspnée (MMRC) = 1, déterminé par autoévaluation • Corticothérapie systémique autorisée : 10 mg de prednisone ou équivalent
Traitements	Salmétérol (xinafoate) : 42 µg, 1 inhalation 2x/jour Ipratropium (bromide) : 36 µg, 2 inhalations 2 à 4 x/jour
Critères principaux	VEMS-AUC sur 12 heures (aire sous la courbe) Dyspnée : échelle BDI/TDI, mesure avant les autres examens et avant la prise du traitement
Critères secondaires	Test de marche sur 6 minutes réalisé 4 heures avant la prise du traitement Dyspnée : échelle Borg, mesure avant et après le test de marche Symptômes (oppression thoracique, dyspnée, toux avec une échelle de score de 0 à 4) Réveils nocturnes dus aux symptômes respiratoires Exacerbations Qualité de vie : échelle CDRQ (« Chronic Respiratory Disease Questionnaire »), PSQI (« Pittsburgh Quality Index »)

Résultats :

Dans les études 4 et 5, le salmétérol et l'ipratropium ont été supérieurs au placebo sur le VEMS-AUC (critère principal) et les autres paramètres fonctionnels étudiés de façon statistiquement significative. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux produits.

Le score de dyspnée (mesuré par l'échelle TDI et l'échelle Borg) a été amélioré, comparativement au placebo, chez les patients traités par salmétérol ou par ipratropium mais les deux produits n'ont pas différé sur ce critère.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative, sur l'ensemble des visites, entre les différents groupes sur la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes. Le score de dyspnée (échelle Borg) avant le test de marche a été supérieur dans les groupes salmétérol et ipratropium comparé au score du groupe placebo mais le salmétérol et l'ipratropium n'ont pas différé sur ce critère. Après test de marche, il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes pour l'ensemble des visites.

Le score de symptômes a diminué au cours des études dans les groupes salmétérol et ipratropium, alors qu'il est resté inchangé dans le groupe placebo. La consommation de salbutamol a également diminué dans les groupes salmétérol et ipratropium. Aucune différence entre salmétérol et ipratropium n'a été mise en évidence sur ces critères.

Dans l'étude 5, le délai de survenue de la 1^{ère} exacerbation a été plus long chez les patients traités par salmétérol que chez les patients traités par ipratropium ou sous placebo. Aucune différence entre les groupes dans l'étude 4.

En ce qui concerne la variation par rapport à l'état initial du score CDRQ total moyen, le seuil cliniquement signifiant de 10 points a été atteint dans le groupe salmétérol uniquement dans l'étude 4 (10,3 points contre 9,2 dans le groupe ipratropium et 6,8 dans le groupe placebo). Une proportion plus importante de patients a été observée avec une variation de 10 points sur l'échelle CDRQ par rapport à l'état initial dans le groupe salmétérol que dans le groupe placebo. Cependant, à la dernière visite, aucun des groupes n'avait atteint le seuil de 10 points. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes en ce qui concerne la qualité de vie sur l'échelle PSQI.

Conclusion des études 4 et 5 :

Le salmétérol et l'ipratropium ont été supérieurs au placebo sur le VEMS, la dyspnée, les symptômes. Le salmétérol et l'ipratropium n'ont pas permis d'améliorer la distance parcourue au test de marche de 6 minutes par rapport au placebo.

Aucune différence entre les groupes salmétérol et ipratropium n'a été mise en évidence sur le VEMS, le délai de survenue de la 1^{ère} exacerbation, le score de dyspnée mesuré par les échelles BDI/TDI et Borg (avant et après test de marche) et la qualité de vie mesurée sur les échelles CDRQ et PSQI en termes de variation moyenne des scores par rapport à l'état initial.

3.2. Effets indésirables

Des tremblements des extrémités (habituellement transitoires, disparaissant avec la poursuite du traitement), des céphalées, des palpitations, une tachycardie, des crampes musculaires et des arthralgies ont été rarement observés.

Des réactions d'hypersensibilité incluant éruption cutanée, angio-œdème (œdème de Quincke) ont été décrites.

Des irritations de la bouche et de la gorge ont été rapportées.

Comme avec d'autres médicaments inhalés, une toux et un bronchospasme paradoxal peuvent survenir à la suite de l'inhalation de ce produit. Dans ce cas, il convient d'interrompre le traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.

Chez les patients atteints de BPCO, l'incidence des effets indésirables liés au traitement est plus importante à la dose de 100 µg 2 fois /jour qu'à celle de 50 µg 2 fois/jour (24 % versus 16 %) notamment en raison de la survenue plus fréquente de tremblements, ce qui justifie la posologie limitée à 50 µg 2 fois/jour dans cette indication.

Dans l'étude 2, les effets indésirables rapportés pour l'association salmétérol + fluticasone ont correspondu à ceux de chacun des composants, avec en particulier, une incidence plus importante d'infections respiratoires, de candidoses

oropharyngées, de bronchospasmes suite à l'administration du traitement lorsque celui-ci comporte la fluticasone.

3.3. Conclusion

Le salmétérol a produit, par rapport au placebo, une amélioration des paramètres de la fonction ventilatoire, de la dyspnée et la qualité de vie chez des patients atteints de BPCO avec VEMS < 70 % de la valeur théorique et obstruction bronchique peu réversible (< 10 %). Mais ces effets ont été modestes et inconstants d'une étude à l'autre.

L'amélioration de la distance parcourue au test de marche n'a pas atteint la pertinence clinique.

Comparée au salmétérol seul, l'addition de la fluticasone au salmétérol n'a pas permis d'améliorer l'efficacité de façon cliniquement significative et diminue la tolérance du traitement en raison des effets secondaires liés à la présence du corticoïde (infections respiratoires, candidoses oropharyngées, bronchospasmes...).

Dans les études versus ipratropium, il n'a pas été mis en évidence de différence entre ces deux bronchodilatateurs sur les différents paramètres étudiés (fonction ventilatoire, exacerbations, dyspnée, test de marche, qualité de vie).

Le salmétérol n'a pas été comparé aux autres bêta-agonistes de longue durée d'action.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

Ces spécialités renferment du salmétérol, un bronchodilatateur de longue durée d'action. Celui-ci améliore de façon modeste la fonction ventilatoire, la dyspnée et la qualité de vie et bénéficie d'une bonne tolérance.

Le rapport efficacité/effets indésirables du salmétérol est moyen.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique continu de la BPCO et n'ont pas d'impact sur le déclin à long terme de la fonction pulmonaire.

Ces spécialités sont des traitements de première intention chez les patients dont la gêne respiratoire est devenue permanente.

Le traitement par ces spécialités doit être poursuivi uniquement si le patient en ressent un bénéfice.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par ces spécialités est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Ces spécialités apportent une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique habituelle de prise en charge des patients atteints de BPCO en l'absence d'un traitement symptomatique continu et une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV), par rapport à l'ipratropium (ATROVENT), en termes de modalités d'emploi (diminution du nombre de prise par jour) permettant une meilleure prise en charge avec conséquences cliniques possibles.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Stratégie thérapeutique selon les recommandations de la Société de pneumologie de langue française (2003) et le consensus international GOLD, « Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease » (2003).

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 s'impose chez tous les sujets atteints d'une BPCO (grade A).

La réhabilitation et la kinésithérapie ont une place importante dans la prise en charge des malades atteints de BPCO.

Les médicaments utilisés dans la BPCO visent à diminuer les symptômes et réduire les complications.

Les bronchodilatateurs (bêta-2 mimétiques et anticholinergiques) 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 mimétiques de longue durée d'action et les anticholinergiques ont une efficacité bronchodilatatrice supérieure aux bronchodilatateurs de courte durée d'action mais avec un bénéfice inconstant sur la dyspnée et la tolérance à l'effort. Chez les patients utilisant les bronchodilatateurs de façon pluriquotidienne, il est recommandé de les prescrire (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. Les corticoïdes par voie générale ne sont pas recommandés.

L'oxygénothérapie est réservée aux patients présentant une hypoxémie (PaO_2 55 mmHg) diurne à distance d'un épisode aigu et malgré un traitement optimal.

Le traitement lors d'une exacerbation dépend de la gravité et de la présence concomitante d'une infection des voies respiratoires. Si possible, la prise en charge doit être ambulatoire. En cas de décompensation (exacerbation susceptible d'engager le pronostic vital) ou d'inefficacité de la prise en charge ambulatoire d'une exacerbation simple, une prise en charge hospitalière s'impose.

Le traitement de l'exacerbation repose sur la prise par voie inhalée de bronchodilatateurs de courte durée d'action (bêta-2 agonistes et/ou anticholinergiques) (grade A). Si les symptômes ne s'améliorent pas rapidement, une corticothérapie orale de courte durée peut être envisagée. En cas d'origine infectieuse suspectée et selon des critères définis (cf recommandations Afssaps, 2001), une antibiothérapie peut être instaurée.

4.3.2 Place des spécialités SISEROL dans la stratégie thérapeutique

Ces spécialités renferment le salmétérol qui est un bronchodilatateur bêta-2 mimétique de longue durée d'action. C'est un traitement symptomatique continu de la BPCO. Il peut être prescrit en première intention lorsque la gêne respiratoire est devenue permanente. Les effets du salmétérol portent uniquement sur la fonction ventilatoire, la dyspnée et la qualité de vie. Aucun effet n'a été démontré sur les symptômes de toux et d'expectoration. Les effets sont modestes et la réponse au traitement est variable d'un individu à l'autre, par conséquent, l'intérêt du traitement par ces spécialités doit être réévalué régulièrement. **Le traitement doit être poursuivi uniquement si le patient en ressent un bénéfice.**

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.

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'indication « traitement symptomatique de la bronchopneumopathie chronique obstructive ».

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 35 %.