



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 juillet 2006

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 17 janvier 2001 par arrêté du 9 janvier 2001

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

1 flacon de 120 doses (CIP: 356 587-2)

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

1 flacon de 120 doses (CIP : 356 588-9)

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

1 flacon de 120 doses (CIP: 356 586-6)

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

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

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

1 boîte de 60 doses avec distributeur (CIP: 354 597-0)

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

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

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

fluticasone (propionate de)
salmétérol (xinafoate de)

liste I

Date de l'AMM :	SERETIDE 50/25 microgrammes/dose : 28/03/2001
	SERETIDE 125/25 microgrammes/dose : 28/03/2001
	SERETIDE 250/25 microgrammes/dose : 28/03/2001
	SERETIDE DISKUS 100/50 microgrammes/dose : 26/06/2000
	SERETIDE DISKUS 250/50 microgrammes/dose : 26/06/2000
	SERETIDE DISKUS 500/50 microgrammes/dose : 26/06/2000

Motif de la demande : demande de 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

fluticasone (propionate de)
salmétérol (xinafoate de)

1.2. Indications

SERETIDE 50/25 microgrammes/dose

SERETIDE 125/25 microgrammes/dose

SERETIDE 250/25 microgrammes/dose

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

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

SERETIDE DISKUS 100/50 microgrammes/dose

SERETIDE DISKUS 250/50 microgrammes/dose

SERETIDE DISKUS 500/50 microgrammes/dose

Asthme

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

- chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée "à la demande" ou
- chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

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

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Seretide est indiqué en traitement symptomatique de la BPCO 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.

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

1.3. Posologie

Voie inhalée uniquement.

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

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

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

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

SERETIDE 50/25 microgrammes/dose

SERETIDE 125/25 microgrammes/dose

SERETIDE 250/25 microgrammes/dose

Posologie préconisée

Adultes et adolescents de 12 ans et plus :

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

ou

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

ou

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

Enfants de 4 ans et plus :

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

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

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

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

Sujets à risque :

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

Vérification du fonctionnement du dispositif :

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

**SERETIDE DISKUS 250/50 microgrammes/dose,
SERETIDE DISKUS 100/50 microgrammes/dose,
SERETIDE DISKUS 500/50 microgrammes/dose**

Posologie préconisée :

Asthme

Adultes et adolescents de 12 ans et plus :

une inhalation de 100 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol 2 fois par jour
ou
une inhalation de 250 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol 2 fois par jour
ou
une inhalation de 500 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol 2 fois par jour

Enfants de 4 ans et plus :

une inhalation de 100 µg de propionate de fluticasone et 50 µg de salmétérol 2 fois par jour.
Chez l'enfant, la dose maximale de propionate de fluticasone par voie inhalée qui est préconisée est de 100 microgrammes, 2 fois par jour.
Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Seretide Diskus chez les enfants de moins de 4 ans.

Bronchopneumopathie chronique obstructive

Adultes :

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

Populations à risque :

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

Utilisation du Diskus

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

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

Avis de la Commission du 27 septembre 2000

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

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

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

Avis de la Commission du 27 juin 2001

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

Le service médical rendu par SERETIDE est important.

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

Avis de la Commission du 5 février 2003

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

Avis de la Commission du 14 janvier 2004

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

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

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

Avis de la Commission du 19 janvier 2005

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

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

Avis de la Commission du 30 novembre 2005

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

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

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

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
06	:	Salmétérol

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

Bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de longue durée d'action, sous forme inhalée, associés ou non à un corticoïde, ayant les indications :

- traitement symptomatique continu de l'asthme
 - traitement symptomatique continu de la BPCO.
- Bronchodilatateurs de longue durée d'action :
 - 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)
 - tiotropium : SPIRIVA 18 µg
- En matière de bronchopneumopathies obstructives autres que l'asthme, les libellés des indications des différentes spécialités ne sont pas complètement superposables :
- FORADIL est indiqué dans le traitement symptomatique continu de l'asthme et des autres bronchopneumopathies obstructives réversibles.
 - OXIS TURBUHALER est indiqué dans la BPCO en traitement symptomatique de l'obstruction bronchique.
 - Les spécialités SEREVENT et SISEROL sont indiquées dans le traitement symptomatique de la bronchopneumopathie chronique obstructive.
- Bronchodilatateurs de longue durée d'action en association libre avec un corticoïde
 - Bronchodilatateurs de longue durée d'action en association fixe avec un corticoïde :
 - formotérol + budésonide : SYMBICORT TURBUHALER 200 et 400 µg par dose

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit de l'ensemble des médicaments anti-asthmatiques disponibles pour l'enfant à partir de 4 ans, dont les associations libres de spécialités à base de glucocorticoïde et de spécialités à base de bêta-2 agoniste de longue durée d'action administrées par voie inhalée.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité /effets indésirables

4.1.1. Dans l'asthme

Le laboratoire a déposé 11 nouvelles études :

- 3 études de phase IV ouvertes ayant pour objectif de comparer SERETIDE aux différentes stratégies de traitement applicables à la population concernée par l'AMM dans l'asthme. Compte tenu de leur méthodologie, ces études ne sont pas prises en compte ;
- 4 études versus un corticoïde inhalé seul : du fait de la non pertinence du comparateur utilisé, ces études ne seront pas détaillées ;
- 4 études comparatives randomisées résumées dans le tableau ci-après.

<i>Etudes</i>	<i>SAS 40015 (Ringdal 2003)</i>	<i>CONCEPT (Fitzgerald, 2005)</i>	<i>SUND (Aalbers, 2004)</i>	<i>EXCEL (Dahl,)</i>
Objectif	Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'association fluticasone/salmétérol à dose fixe versus l'association montélukast/fluticasone	Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'association fluticasone/salmétérol à dose fixe versus l'association budésonide/formotérol à dose ajustable	Etude de l'efficacité et de la tolérance de : - budésonide/formotérol dose ajustable - budésonide/formotérol dose fixe - fluticasone/salmétérol dose fixe	Etude de l'efficacité de l'association fluticasone/salmétérol versus l'association budésonide/formotérol à doses fixes.
Période de pré-inclusion (semaines)	4	2	2	-
Période de suivi/ double aveugle (semaines)	12	52 semaines 1 à 4 : la dose délivrée dans chaque groupe était maintenue constante semaines 5 à 52 : dose stable de fluticasone/salmétérol et dose ajustée de budésonide/formotérol	4 semaines puis extension en ouvert pendant 26 semaines	24
Groupes de traitement (patients)	1- Salmétérol 100 µg/j / fluticasone 200 µg/j (n=356) 2- Montélukast 10 mg/j / fluticasone 200 µg/j (n=369) N=725	1- Fluticasone 250 µg / salmétérol 50 µg 1inhalation 2 fois par jour (n = 344) 2- Budésonide 200 µg/j / formotérol 6 µg 2 inhalations 2 fois par jour (n= 344) N=688	1- Budésonide 200 µg / formotérol 6 µg une inhalation 2 fois par jour + stratégie ajustable en fonction de la symptomatologie(n=219) 2- Budésonide 200 µg / formotérol 6 µg 2 inhalations 2 fois par jour à dose fixe(n=215) 3- Fluticasone 250 µg / salmétérol 50 µg une inhalation deux fois par jour à dose fixes (n=224) N=658	1- Fluticasone 250 µg /salmétérol 50 µg 2 inhalations par jour (n=694) 2- Budésonide 200 µg / formotérol 6 µg 4 inhalations par jour (n=697) N=1391
Efficacité : résultats sur le critère principal	Variation moyenne de DEP matinal vs valeur de base à 12 semaines : Groupe 1 : 36 L/min Groupe 2 : 16 L/min La différence est significative : 17 L/min (IC95% = [12 ; 22] , p<0,05)	Pourcentage de jours sans symptômes pendant la période de 52 semaines (double aveugle) : Groupe 1 : 58,8% Groupe 2 : 52,1% La différence est significative (p=0,034)	Groupe 2 non différent du groupe 3 sur le critère « patients ayant atteint une semaine de bon contrôle durant les 7 mois » (odds ratio 1,289 ; IC95% = [0,981 ; 1,694])	Groupe 1 (2,69) non différent du groupe 2 (2,79) sur le taux d'exacerbation sur 24 semaines.
Efficacité : résultats des Critères secondaires	Groupe 1 > groupe 2 en termes d'efficacité sur le nombre de patients ayant au moins une exacerbation toute sévérité confondue et sur le délai de survenue d'une exacerbation. Groupe 1 > groupe 2 sur DEP du soir, variation du VEMS par rapport à la valeur basale, pourcentage de jours et de nuits sans symptôme, pourcentage de jours sans recours au salbutamol, pourcentage de patients et de médecins satisfaits. Groupe 1 non différent du groupe 2 sur : Le nombre d'exacerbations modérées à sévères, pourcentage de nuits sans recours au salbutamol	Groupe 1 > groupe 2 en termes d'efficacité sur le taux d'exacerbations annuel moyen ajusté, sur le recours aux corticoïdes oraux et sur l'utilisation quotidienne d'un traitement de secours. Groupe 1 > groupe 2 sur les critères : Variation du DEP matinal (L/min) : 400,1 L/min vs 390,6 L/min Groupe 1 non différent du groupe 2 sur les critères : pourcentage médian de réveil nocturne, score symptomatique de l'asthme	Groupe 1 > groupes 2 et 3 en termes d'efficacité sur le nombre d'exacerbations Pendant la phase de double aveugle : groupes 1et 2 > groupe 3 sur le VEMS Période en ouvert : groupe 1 < groupes 2 et 3 sur le nombre de recours au traitement de secours. Groupe 1 non différent du groupe 2 et non différent du groupe 3 : Critère « semaine de contrôle total » Groupe 1 non différent du groupe 2	Pas de données sur les critères secondaires
Effets indésirables	Pas de différence entre les 2 groupes pour la survenue des effets indésirables : 44% dans le groupe 1 versus 42 % dans le groupe 2. Moins de sorties d'essai pour effet indésirable dans le groupe 1 (5%) que dans le groupe 2 (10%) p<0,05	Pas de différence entre les 2 groupes pour la survenue des effets indésirables : 6,3% dans le groupe 1 versus 5,9 % dans le groupe 2.	Pas de différence entre les 3 groupes pour la survenue des effets indésirables : 57% dans le groupe 1, 58% dans le groupe 2 et 66% dans le groupe 3. Moins de dysphonie et de candidoses dans les groupes 1 et 2 que dans le groupe 3	Pas de différence entre les 2 groupes pour la survenue des effets indésirables : 8% dans le groupe 1 versus 9 % dans le groupe 2.

Conclusion :

Dans 2 études (Ringdal et CONCEPT), il a été observé une différence significative en faveur du fluticasone/salmétérol à dose fixe par rapport au montélukast/fluticasone sur la variation moyenne du DEP versus la valeur de base à 12 semaines et par rapport au budésonide/formotérol à dose ajustable sur le pourcentage de jours sans symptômes pendant la période de 52 semaines.

Dans 2 autres études (SUND et EXCEL), il n'a pas été observé de différences entre les groupes (budésonide/formotérol et fluticasone/salmétérol) à dose fixe sur le nombre de patients ayant atteint une semaine de bon contrôle durant les 7 mois et sur le taux d'exacerbation sur 24 semaines.

4.1.2. Dans la BPCO

Le laboratoire a fourni une nouvelle étude :

Etude VIVACE :

L'objectif principal de cette étude était de comparer l'association fluticasone/salmétérol (SERETIDE DISKUS 500/50µg, une inhalation matin et soir) au salmétérol (SEREVENT DISKUS 50µg, une inhalation matin et soir) en termes d'exacerbations, pendant 44 semaines.

Cette étude randomisée en double aveugle et en groupes parallèles a inclus 994 patients de plus de 40 ans, atteints de BPCO symptomatique avec un VEMS<50 % de la valeur théorique, des antécédents d'exacerbations répétées malgré un traitement bronchodilatateur continu.

Le critère principal était le nombre d'exacerbations modérées ou sévères.

La définition d'une exacerbation au cours de l'étude était fondée sur l'aggravation de l'état de base persistant plus de 24 heures allant au-delà de la variation habituelle, avec un début brutal et nécessitant une modification de traitement.

- Légère : majoration du traitement par le patient
- Modérée : majoration du traitement par le médecin
- Sévère : nécessitant une hospitalisation

Commentaire sur la définition du critère principal :

Même s'il n'existe pas de consensus formellement établi, la définition retenue dans cette étude pour les exacerbations est critiquable : la nature et le nombre des symptômes ne sont pas précisés. De plus, la durée (supérieure à 24 h) des symptômes retenue pour définir l'exacerbation est critiquable, car on admet actuellement des durées au moins égales à 48 h (avis d'expert).

La définition des exacerbations modérées (majoration du traitement par le médecin) est imprécise et variable selon les médecins. On reconnaît aujourd'hui comme critère d'exacerbation modérée le recours à une corticothérapie et/ou une antibiothérapie (avis d'expert).

Résultats sur la population en ITT :

Il a été observé une plus grande efficacité de l'association fluticasone/salmétérol par rapport au salmétérol seul en termes de taux moyen d'exacerbations modérées à sévères par patient et par an (0,92 versus 1,4, $p<0,0001$).

Mais il n'a pas été observé de différence significative entre les 2 groupes fluticasone/salmétérol et salmétérol seul sur le taux annuel moyen d'exacerbations sévères nécessitant une hospitalisation (0,10 versus 0,15, $p=0,0552$).

Chez les patients ayant eu au moins une exacerbation, le délai jusqu'à l'exacerbation suivante a été significativement plus long sous fluticasone/salmétérol (122 jours) que sous salmétérol (79 jours) ($p<0,0001$).

Parmi les critères secondaires étudiés, les patients sous salmétérol ont eu davantage recours aux corticoïdes oraux (77,5%) que les patients sous fluticasone/salmétérol (65%).

Tolérance :

Il n'a pas été observé de différence entre les 2 groupes pour la survenue d'effets indésirables liés au traitement : 9,7% sous fluticasone/salmétérol versus 8,2% sous salmétérol seul.

4.2. Conclusion

Dans l'asthme :

Dans 2 études comparatives, randomisées, chez 1413 patients (Ringdal et CONCEPT), il a été observé une différence significative en faveur de l'association fluticasone/salmétérol à dose fixe versus l'association montélukast/fluticasone sur la variation moyenne du DEP par rapport à la valeur de base à 12 semaines et versus l'association budésonide/formotérol à dose ajustable sur le pourcentage de jours sans symptômes pendant la période de 52 semaines.

Dans 2 autres études comparatives, randomisées, chez 2049 patients (SUND et EXCEL), il n'a pas été observé de différences entre les groupes (budésonide/formotérol et fluticasone/salmétérol) à doses fixes sur le nombre de patients ayant atteint une semaine de bon contrôle durant les 7 mois et sur le taux d'exacerbations sur 24 semaines.

Dans la BPCO :

Dans une étude comparative de phase III chez des patients de plus de 40 ans, atteints de BPCO symptomatique avec un VEMS < 50 % de la valeur théorique, et ayant eu au moins 2 exacerbations dans l'année précédant l'étude, il a été observé une diminution significativement plus importante du taux d'exacerbations modérées ou sévères sous l'association fluticasone/salmétérol (0,92) que sous salmétérol seul (1,4) ($p < 0,0001$) à 24 semaines. Cependant, ce résultat doit être nuancé car :

- les définitions des exacerbations est critiquable (durée des symptômes, nombre des symptômes non précisés)
- il n'a pas été observé de différence entre les groupes sur l'efficacité pour prévenir les exacerbations sévères nécessitant une hospitalisation.

Par ailleurs, il n'a pas été observé de différence entre les 2 groupes pour la survenue d'effets indésirables liés au traitement.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

D'après les données IMS-EPPM (cumule mobile annuel de mars 2005)

- 60% des prescriptions sont réalisées dans l'asthme (dont 55% chez l'adulte et 5% chez l'enfant).
- 25% dans la BPCO.
- 15% dans d'autres diagnostics.

Pour SERETIDE DISKUS :

- la posologie moyenne observée dans l'indication asthme est de 2 bouffées par jour chez les enfants, adolescents et adultes.
- la posologie moyenne observée dans l'indication BPCO est de 2 bouffées par jour.

Pour SERETIDE :

- la posologie moyenne observée est de 3 bouffées par jour chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans.
- la posologie moyenne observée est de 2 bouffées par jour chez les enfants.

SERETIDE est co-prescrit principalement avec :

- β 2 inhalé à courte durée d'action : 21,7%
- Antihistaminique : 21,2%
- Antileucotriène : 13,4%
- Expectorant : 20,4%

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.

SERETIDE et SERETIDE DISKUS entrent dans le cadre du traitement de fond des patients âgés de plus de 4 ans 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 β 2 stimulant inhalé d'action brève à la demande,
- ou chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par β 2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu par les spécialités SERETIDE et SERETIDE DISKUS 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.

Cette spécialité entre 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 SERETIDE DISKUS 500/50 μ g par 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** requiert seulement la prise de β -2 stimulants d'action brève inhalés lorsqu'une gêne respiratoire apparaît.
- Le traitement de l'**asthme persistant** est fonction du stade :
Un traitement de fond est associé au traitement des symptômes (β -2 stimulants d'action brève inhalés à la demande) :
 - (i) **asthme léger** : traitement anti-inflammatoire quotidien par corticothérapie inhalée à faible dose.
 - (ii) **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 reste 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) ou éventuellement une théophylline à libération prolongée.
Les β -2 stimulants d'action prolongée ne doivent être utilisés qu'après optimisation de la corticothérapie inhalée et conjointement à celle-ci. En effet, lorsqu'un β -2 stimulant d'action prolongée est administré seul, son effet bronchodilatateur peut diminuer en termes de durée d'action et/ou d'efficacité (tachyphylaxie).
 - (iii) **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. Il faut, à ce stade, bien différencier les cures courtes de corticoïdes oraux (6 à 8 jours) de la corticothérapie orale continue qui ne doit jamais être poursuivie sans procéder à des tentatives régulières visant à en réduire le niveau ou à l'arrêter. Le but de l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée à des bronchodilatateurs d'action prolongée est de retarder ou de réduire le recours à une corticothérapie orale continue.

➤ Place des spécialités SERETIDE et SERETIDE DISKUS dans la stratégie thérapeutique :

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.

La spécialité SERETIDE 500/50 μ g par dose n'est recommandée qu'en cas d'asthme sévère.

6.2.2. Dans la BPCO

➤ Stratégie thérapeutique 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 de SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose

SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose est le seul dosage indiqué dans le traitement de la BPCO. Sa place dans la stratégie thérapeutique est limitée dans la mesure où :

- il s'agit d'un traitement de seconde intention dans un groupe très restreint de patients atteints de BPCO sévère caractérisée par un VEMS < 50% de la valeur théorique et des exacerbations fréquentes, malgré un traitement continu par un bronchodilatateur de longue durée d'action ;
- la quantité d'effet observée dans les études cliniques a été faible.

Le traitement 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

6.3.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription et de délivrance.

6.3.2. Taux de remboursement : 65 %

La Commission de la Transparence souhaite être informée des premiers résultats (suivi à 1 an) de l'étude de l'utilisation de SERETIDE (Suivi d'une cohorte de patients asthmatiques traités par corticoïdes inhalés) actuellement en cours auprès des généralistes et des pneumologues.

Pour SERETIDE DISKUS

La Commission de la Transparence s'étonne de ne toujours pas disposer du protocole de l'étude de l'utilisation de SERETIDE DISKUS dans la BPCO, demandée dans son avis du 14 janvier 2004. Elle demande donc que celui-ci lui soit adressé dans les meilleurs délais.