

AVIS DE LA COMMISSION

14 janvier 2004

**SERETIDE DISKUS 500/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose B/28 et B/60**

**Laboratoires GLAXOSMITHKLINE**

Fluticasone sous forme de propionate, salmétérol sous forme de xinafoate

Liste I

Date de l'AMM et de ses rectificatifs :

- 26 juin 2000 : AMM
- 22 mai 2002 : modification des rubriques posologie, interactions médicamenteuses, effets indésirables, surdosage, propriétés pharmacocinétiques
- 23 mai 2003 : extension d'indication au traitement symptomatique de la BPCO sévère

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

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Fluticasone (sous forme de propionate), salmétérol (sous forme de xinofoate)

### 1.2. Originalité

Association fixe d'un corticoïde (fluticasone) et d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste (salmétérol). SERETIDE DISKUS 500/50 µg par dose et les spécialités SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg et 400/12 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 :

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

#### **Bronchopneumopathie chronique obstructive :**

**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.**

### 1.4. Posologie

Adultes : 1 inhalation 2 fois par jour (voir détail dans le RCP).

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (version 2003)

R03AK06

- 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
- 06 : salmétérol 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 bronchodilatateur bêta-agoniste de longue durée d'action, indiquées dans la BPCO sévère : SYMBICORT TURBUHALER 200/6 µg/dose et 400/12 µg/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 corticoïde des inhalés seuls n'ont pas d'indication dans la BPCO.

Bronchodilatateurs de longue durée d'action sous forme inhalée :

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

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).

SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose (60 doses)

Unités vendues (2002) : 2.366.506

Répartition des prescriptions par indication :

Asthme : 63,7 %

Autre maladie pulmonaire obstructive : 11,3 %

Bronchite chronique, emphysème, insuffisance respiratoire : 13,8%

Autres : 11,2 %

Ces données vont dans le même sens que celles observées pour les autres associations fixes.

### **2.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

Médicaments utilisés dans le traitement continu de la BPCO.

## **3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES**

### **3.1. Efficacité**

#### **3.1.1 Etude européenne, multicentrique, randomisée, en double aveugle, ayant comparé l'association fluticasone/salmétérol à la fluticasone seule, au salmétérol seul et au placebo sur une durée de 12 mois.**

Inclusion des patients : 1465 patients ayant une BPCO avec les caractéristiques suivantes :

- âge : 40-79 ans
- Volume expiratoire maximum en 1 seconde (VEMS) avant bronchodilatation entre 25 et 70 % de la valeur théorique
- une augmentation inférieure à 10 % de la valeur théorique du VEMS, 30 min après inhalation de 400 µg de salbutamol (patients « non-réversibles »)
- rapport VEMS/CVF 70 % (CVF : capacité vitale forcée)
- tabagisme : au moins 10 paquets-année (équivalent à 20 cigarettes par jour pendant 10 ans)
- antécédents de bronchite chronique
- au moins 1 exacerbation par an durant les 3 années précédentes et au moins 1 exacerbation dans l'année qui précède l'étude ayant nécessité un traitement corticoïde oral et/ou antibiotique.

Critères de non-inclusion à l'entrée de l'étude :

- pathologies respiratoires autres que la BPCO.
- traitement régulier par oxygène ou traitement corticoïde systémique ou par fortes doses de corticoïdes inhalés (> 1000 µg par jour de béclométhasone, budésonide ou flunisolide ou > 500 µg par jour de fluticasone) ou par antibiotiques dans les 4 semaines qui précédaient les 2 semaines d'inclusion avant le début de l'étude.

Critères d'exclusion pendant la durée de l'étude :

Les patients ayant plus de 3 exacerbations ayant nécessité un traitement antibiotique et/ou corticoïde oral ou plus de 2 exacerbations ayant nécessité une hospitalisation.

- Traitements :

Groupes de traitement	Posologie	Patients analysée en « intention de traiter » (ITT)	Sous-groupe de patients avec VEMS < 50 % de la valeur théorique
Fluticasone/salmétérol 500 µg/50 µg	1 inhalation 2 x/jour	358	231
Fluticasone 500 µg	1 inhalation 2 x/jour	374	235
Salmétérol 50 µg	1 inhalation 2 x/jour	372	244
Placebo	1 inhalation 2 x/jour	361	239

Pendant l'étude, les traitements suivants étaient autorisés : salbutamol par voie inhalée pour le traitement des exacerbations, anticholinergiques, mucolytiques et théophylline en traitement régulier.

Critère de jugement principal : VEMS moyen sur 12 mois, mesuré avant la prise du traitement (VEMS avant prise, à distance de 6 heures de la prise d'un bronchodilatateur et de 12 heures du traitement précédent) ; une différence de 100 ml est considérée comme cliniquement significative.

Autres critères de jugement :

- Fréquence des exacerbations ayant nécessité un traitement antibiotique et/ou corticoïde oral. Les hospitalisations étaient notées séparément.
- Qualité de vie selon le « St George's Respiratory Questionnaire » (SGRQ) : une variation de 4 points est considérée comme cliniquement significative.
- VEMS après prise de 400 µg de salbutamol (VEMS post-salbutamol).
- Capacité vitale forcée avant la prise du traitement (CVF avant prise).
- Débit expiratoire de pointe du matin (DEP du matin).
- Symptômes : dyspnée (score 0 à 4), toux (score 0 à 3), expectoration (score 0 à 3), coloration de l'expectoration (score 0 à 4).
- Nombre de réveils nocturnes durant les dernières 24 heures.

Résultats :

**Remarques** :

1. Du fait de l'indication qui préconise l'utilisation de l'association fluticasone/salmétérol après échec d'un traitement continu par bêta-agoniste, la seule comparaison pertinente est celle versus salmétérol.
2. La possibilité du seul recours à l'antibiothérapie dans la définition du critère « exacerbation » 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. De plus, 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.

➤ **Population analysée en intention de traiter (ITT) :**

Critère principal :

Population ITT	Association N = 358	Placebo N = 361	Salmétérol N = 372	Fluticasone N = 374
VEMS avant prise (ml) :				
- moyenne ajustée	<b>1 396</b>	1264	<b>1323</b>	1302
- différence vs association	-	133	<b>73</b>	95
- différence vs placebo	<b>133</b>	-	<b>60</b>	39

Critères secondaires :

Population ITT	Association N = 358	Placebo N = 361	Salmétérol N = 372	Fluticasone N = 374
Exacerbations/patient/an	<b>0,97</b>	1,33	<b>1,04 (NS)*</b>	1,05 (NS)*
Exacerbations/patient/an nécessitant un traitement corticoïde oral	<b>0,46</b>	0,76	<b>0,54 (NS)*</b>	0,50 (NS)*

\* : significatif vs placebo

NS : non significatif vs l'association

Par ailleurs, aucune différence n'a été mise en évidence entre les différents groupes en ce qui concerne le délai de survenue de la 1<sup>ère</sup> exacerbation et le nombre d'hospitalisations.

Population ITT	Association N = 358	Placebo N = 361	Salmétérol N = 372	Fluticasone N = 374
Score SGRQ total :				
- moyenne ajustée	<b>44,1</b>	46,3	<b>45,2</b>	45,5
- différence entre les traitements	-	-2,2	<b>-1,1 (NS)</b>	-1,4
VEMS post-salbutamol : moyenne ajustée (ml)	<b>1484</b>	1408	<b>1436</b>	1454*
CVF avant prise : moyenne ajustée	<b>2594</b>	2439	<b>2525*</b>	2500*
DEP du matin (l/min) : moyenne ajustée	<b>274</b>	242	<b>257*</b>	255*
Recours à un bronchodilatateur de courte durée d'action /jour : médiane (étendue des valeurs)	<b>1(0-10)</b>	2(0-32)	<b>2(0-14)*</b>	2(0-11)*
Nombre de réveils nocturnes /24 h	<b>2,31</b>	3,01	<b>2,94</b>	2,45 (NS)*
Scores des symptômes :				
- toux	<b>1,35</b>	1,44	<b>1,36 (NS)</b>	1,38 (NS)
- dyspnée	<b>1,47</b>	1,66	<b>1,59</b>	1,58 (NS)
- expectoration	<b>1,29</b>	1,34 (NS)	<b>1,30 (NS)</b>	1,33 (NS)
- coloration de l'expectoration	<b>1,32</b>	1,36 (NS)	<b>1,35 (NS)</b>	1,37 (NS)

\* : non significatif vs placebo

NS : non significatif vs l'association

Conclusion :

L'efficacité de l'association fluticasone/salmétérol est supérieure à celle du salmétérol sur le VEMS avant la prise du traitement (critère principal), cependant, la différence observée (60 ml) est inférieure au seuil de signification clinique (100 ml).

Sur les autres critères évaluant la fonction ventilatoire (VEMS post-salbutamol, capacité vitale forcée et débit expiratoire de pointe du matin), l'association n'apporte pas d'amélioration cliniquement significative par rapport au salmétérol.

Dans cette étude, il n'est pas possible de conclure à une meilleure efficacité de l'association sur la réduction des exacerbations en raison du protocole même qui prévoyait :

- d'une part, une définition de l'exacerbation comprenant la possibilité du seul recours à l'antibiothérapie, ce qui n'est pas un critère fiable pour juger de la survenue d'une exacerbation et,
- d'autre part, d'exclure les patients lorsqu'ils présentaient plus de 3 exacerbations nécessitant un traitement antibiotique et/ou corticoïde oral ou plus de 2 exacerbations nécessitant une hospitalisation.

Or, la recherche d'une réduction des exacerbations est l'objectif principal d'un traitement chez des patients atteints de BPCO sévère.

Sur les autres critères évaluant l'état symptomatique des patients et la qualité de vie (« St George's Respiratory Questionnaire »), les résultats ont été inconstants et les différences observées en faveur de l'association n'ont pas de pertinence clinique.

➤ **Patients avec un VEMS < 50 % de la valeur théorique :**

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 représente 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	<b>69</b>	92

Critères secondaires :

Population avec VEMS<50 % de la valeur théorique	Association N = 231	Placebo N = 239	Salmétérol N = 244	Fluticasone N = 235
Exacerbations/patient/an	<b>0,99</b>	1,42	<b>1,09(NS)*</b>	1,07(NS)*
Exacerbations/patient/an nécessitant un traitement corticoïde oral	<b>0,47</b>	0,81	<b>0,58(NS)*</b>	0,52(NS)*
Distribution des exacerbations nécessitant un traitement corticoïde de :				
0	<b>137 (59 %)</b>	126 (53 %)	<b>136 (56 %)</b>	144 (61 %)
1	<b>63 (27 %)</b>	59 (25 %)	<b>61 (25 %)</b>	50 (21 %)
2	<b>18 (8 %)</b>	27 (11 %)	<b>24 (10 %)</b>	26 (11 %)
3	<b>10 (4 %)</b>	21 (9 %)	<b>18 (7 %)</b>	11 (5 %)
4	<b>3 (1 %)</b>	5 (2 %)	<b>5 (2 %)</b>	3 (1 %)
>4	<b>0 (0 %)</b>	1 (<1 %)	<b>0 (0 %)</b>	1 (<1 %)

\* : non significatif vs placebo

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

### Conclusion :

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

Il est à noter que dans le groupe placebo, 53 % des patients n'ont pas eu d'exacerbation pendant la durée de l'étude. Ceci indique qu'une grande proportion des patients avec VEMS < 50 % de la valeur théorique était à un stade de la maladie qui aurait sans doute pu être contrôlé uniquement par un traitement bronchodilatateur continu. De plus, ces résultats montrent qu'un antécédent, dans l'année qui précède l'étude, d'une exacerbation ayant nécessité un traitement corticoïde oral et/ou antibiotique n'est pas prédictif de la survenue d'exacerbations l'année suivante.

### **3.1.2 Etude randomisée (USA), en double aveugle, ayant comparé l'association fluticasone/salmétérol à la fluticasone seule, au salmétérol seul et au placebo d'une durée de 6 mois**

Inclusion des patients : 492 patients ayant une BPCO avec les caractéristiques suivantes :

- âge >40 ans
- VEMS <65 % de la valeur théorique mais >70 l
- VEMS/CVF 70 %
- Tabagisme : 20 paquets/an, fumeur actuel ou ex-fumeur
- Antécédents d'exacerbation non exigés
- Test de réversibilité après administration de salbutamol : réversibilité non exigée
- Antécédents de bronchite chronique
- Dyspnée : score 2 sur l'échelle MMRC

### Critères d'exclusion pendant l'étude :

Les patients ayant une exacerbation pendant l'étude pouvaient prendre un traitement antibiotique. A partir de la 3<sup>ème</sup> exacerbation, ces patients étaient exclus de l'étude. Les patients ayant, pendant l'étude, une exacerbation nécessitant un traitement corticoïde étaient exclus.

Traitement :

Groupes de traitement	Posologie	Patients analysée en « intention de traiter » (ITT)	Sous-groupe de patients avec VEMS < 50 % de la valeur théorique et non-réversibles
Fluticasone/salmétérol 500 µg/50 µg	1 inhalation 2 x/jour	114	92
Fluticasone 500 µg	1 inhalation 2 x/jour	125	101
Salmétérol 50 µg	1 inhalation 2 x/jour	117	99
Placebo	1 inhalation 2 x/jour	136	106

Critère de jugement principal : VEMS avant administration de salbutamol (VEMS pré-salbutamol)

Autres critères de jugement :

- Fréquence des exacerbations
- Qualité de vie : questionnaire CRDQ (« Chronic Respiratory Disease Questionnaire »), le seuil de signification clinique correspond à une variation du score de 10 points
- Symptômes : recours au salbutamol, réveils nocturnes (carnet patient), questionnaire de symptômes CBQS (« Chronic Bronchitis Symptoms Questionnaire »), score de dyspnée BDI/TDI (le seuil de signification clinique correspond à une augmentation de 1 point)

Résultats :

**Remarques :**

1. Les résultats présentés concernent uniquement les patients « non réversibles » (NR : augmentation inférieure à 10 % de la valeur théorique du VEMS 30 min après inhalation de 400 µg de salbutamol).
2. Dans cette étude, le critère portant sur les exacerbations n'est pas pertinent dans la mesure où les patients ont été exclus à partir de la 3<sup>ème</sup> exacerbation ou lorsqu'ils présentaient une exacerbation nécessitant un traitement corticoïde. D'autre part, les antécédents d'exacerbations répétées n'étaient pas exigés à l'inclusion des patients, ce qui ne correspond pas aux conditions préconisées par l'AMM.

Critère principal :

<b>Patients non réversibles</b>	<b>Patients analysés</b>	<b>Différence : association – placebo</b>	<b>Différence : association – salmétérol</b>	<b>Différence : Association – fluticasone</b>
VEMS pré-salbutamol (ml)	ITT (NR)	100	<b>44 (NS)</b>	33 (NS)
	<50 % VEMS théo.	67	<b>27 (NS)</b>	33 (NS)

### Critères secondaires :

<b>Patients non réversibles</b>	<b>Patients analysés</b>	<b>Différence : association – placebo</b>	<b>Différence : Association – salmétérol</b>	<b>Différence : Association – fluticasone</b>
Dyspnée : score TDI	ITT (NR)	1,4	<b>1,1</b>	0,5 (NS)
	<50 % VEMS théo.	1,3	<b>1,3</b>	0,8 (NS)
Score total CRDQ	ITT (NR)	4,2 (NS)	<b>3,5 (NS)</b>	5,4
	<50 % VEMS théo.	6	<b>5</b>	5 (NS)

#### Conclusion :

Chez les patients «non-réversibles » avec un VEMS <50 % de la valeur théorique, aucune différence significative n'a été observée versus salmétérol sur le VEMS.

L'amélioration d'1 point du score de dyspnée en faveur de l'association par rapport au salmétérol est à la limite de la significativité clinique.

En ce qui concerne le score de qualité de vie, il n'y a pas d'amélioration cliniquement significative versus salmétérol (seuil de signification clinique : 10 points sur l'échelle CDRQ).

### **3.2. Effets indésirables**

Au cours de ces études, sont apparus des effets indésirables attendus des deux composants de l'association, par ordre de fréquence (et >5 %) : bronchospasmes, urticaire, céphalées, douleurs musculo-squelettiques, infections respiratoires virales, irritation de la gorge, candidose oropharyngée, toux, sinusites, infections respiratoires basses, raucité de la voix, dysphonie.

Les infections respiratoires, les candidoses et les symptômes de BPCO ont été plus fréquents chez les patients recevant un traitement comprenant la fluticasone (propionate) dosée à 500 µg.

Une diminution du cortisol sérique a été observée mais la concentration est restée dans les limites normales chez presque tous les patients. Cette diminution en-dessous du seuil normal, de l'ordre de 2 %, a été également observée dans les autres groupes y compris le groupe placebo. Des effets indésirables systémiques (ecchymoses, fractures, cataractes, glaucome, symptômes cushingoïdes et diabète sucré) ont été rapportés chez moins de 2 % des patients.

L'incidence des effets indésirables d'origine cardiovasculaire a été faible et similaire dans les différents groupes (<1 %).

L'incidence des événements indésirables graves a été similaire dans tous les groupes (10 à 13 %), ils étaient considérés comme liés au traitement pour 3% des patients. Il s'agissait principalement de symptômes de la BPCO, symptômes thoraciques, pneumonie, lithiase biliaire et angine de poitrine.

### **3.3. Conclusion**

Dans l'ensemble de la population étudiée (VEMS compris entre 25 % et 70 % de la valeur théorique avec une réversibilité <10 % après test au salbutamol et

antécédents d'exacerbations), les résultats n'ont pas atteint pas le seuil de significativité clinique sur les paramètres fonctionnels dans la comparaison avec le salmétérol. De même, aucune amélioration cliniquement significative en termes de gravité des symptômes, de fréquence des exacerbations et de qualité de vie n'a été mise en évidence.

L'analyse a posteriori sur un sous-groupe de patients ayant une maladie sévère (VEMS <50 % de la valeur théorique avec réversibilité <10 % après test au salbutamol et antécédents d'exacerbations), n'a pas permis de montrer que ces patients pouvaient tirer un bénéfice réel du traitement (1 exacerbation nécessitant le recours à une antibiothérapie et/ou une corticothérapie évitée tous les 10 ans).

Les effets indésirables rapportés correspondent 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. A noter que cette spécialité, comprenant un corticoïde inhalé à forte dose (1000 µg/jour de fluticasone équivalents à 2000 µg/jour de béclométhasone), administrée au long cours, est destinée à des patients qui, fragilisés à la fois par l'âge et la sévérité de la maladie, pourraient être plus sensibles aux effets indésirables attendus des corticoïdes.

En conclusion, l'association fluticasone/salmétérol n'apporte pas de bénéfice supplémentaire en termes d'efficacité, notamment sur la réduction des exacerbations, et de tolérance par rapport au salmétérol en monothérapie, qui doit être considéré comme le comparateur de cette association puisque celle-ci s'adresse aux patients qui sont insuffisamment contrôlés par traitement bronchodilatateur continu.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

L'affection concernée par SERETIDE DISKUS 500/50 µg par dose 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 (1 exacerbation nécessitant un recours à une corticothérapie orale évitée tous les 10 ans, sans diminution du nombre d'hospitalisations, et avec un effet sur la dyspnée à la limite de la significativité clinique sans amélioration du score de qualité de vie), 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.

En raison d'une faible quantité d'effet et d'une place très restreinte dans la stratégie thérapeutique, SERETIDE DISKUS 500/50 µg/dose présente un intérêt limité en termes de santé publique même si la gravité et la fréquence de la BPCO sont un réel problème de santé publique.

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

#### 4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

#### 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 <sub>2</sub> < 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).

SERETIDE DISKUS 500/50 µg par dose a une place limitée dans la stratégie thérapeutique dans la mesure où :

- 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,
- 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 SERETIDE DISKUS 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 %.