

**Haute Autorité de santé**  
**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**AVIS DE LA COMMISSION**

**19 janvier 2005**

**SERETIDE 50/25 mg/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé**  
**Inhalateur de 120 doses**

**LABORATOIRES GLAXOSMITHKLINE**

Propionate de fluticasone, salmétérol

Liste I

Date de l'AMM et de ses rectificatifs :

28 mars 2001 modifiée le 1<sup>er</sup> juillet 2004 (Extension à l'enfant de 4 ans et plus de l'indication)

Motif de la demande : extension à l'enfant (4 ans et plus) de l'indication.

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Propionate de fluticasone, salmétérol

### 1.2. Originalité

SERETIDE 50/25 µg/dose est une association fixe de deux principes actifs sous forme inhalée déjà commercialisés séparément dans le traitement de l'asthme.

### 1.3. Indication(s)

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

- chez 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

### 1.4. 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 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 bécloéthasone (formulation avec CFC) ou de budésonide. Si les dosages disponibles de cette association fixe ne permettent pas d'ajuster les posologies en fonction de l'état du patient, bêta-agonistes et/ou corticoïdes devront être prescrits individuellement.

Posologie préconisée :

Adultes et adolescents de 12 ans et plus :

2 inhalations de 50 µg de propionate de fluticasone et 25 µg de salmétérol, 2 fois par jour ou

2 inhalations de 125 µg de propionate de fluticasone et 25 µg de salmétérol, 2 fois par jour ou

2 inhalations de 250 µg de propionate de fluticasone et 25 µg de salmétérol, 2 fois par jour.

Enfant de 4 ans et plus :

**2 inhalations de 50 mg de propionate de fluticasone et 25 mg de salmétérol, 2 fois par jour.**

**Chez l'enfant, la dose maximale préconisée de propionate de fluticasone par voie inhalée est de 100 mg 2 fois par jour.**

**Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de SERETIDE chez les enfants de moins de 4 ans.**

**En cas de mauvaise synchronisation main/poumon (en particulier chez le jeune enfant), empêchant la coordination des mouvements inspiration/déclenchement de l'appareil, l'utilisation d'une chambre d'inhalation adaptée est indiquée.**

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (1<sup>er</sup> janvier 2004)

L'association de propionate de fluticasone/salmétérol est classée de la façon suivante :

- R : système respiratoire
- 03 : médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
- A : adrénérgiques pour inhalation
- K : adrénérgiques 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

Il s'agit des spécialités associant un corticoïde à un broncho-dilatateur bêta-agoniste de longue durée d'action indiquées chez l'enfant à partir de 4 ans et administrées par voie inhalée :

SERETIDE DISKUS 100/50 µg, 60 doses, poudre pour inhalation est la seule spécialité comparable ayant cette même indication chez l'enfant à partir de 4 ans.

SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg/dose, poudre pour inhalation est indiquée chez l'enfant à partir de 6 ans.

#### 2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement :  
SERETIDE DISKUS 100/50 µg/dose

Le plus économique en coût de traitement :  
SERETIDE DISKUS 100/50 µg/dose

Le dernier inscrit dans la même classe :  
SYMBICORT TURBUHALER 100/6 µg/dose, inscrit au JO du 25/08/01

### **2.3. 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.

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

### **Etude comparant le SERETIDE DISKUS 100/50 mg au SERETIDE 50/25 mg en aérosol doseur**

Une étude en double aveugle, randomisée, multicentrique comparant dose à dose SERETIDE DISKUS 100/50 µg/dose (1 inhalation 2 fois/j) à SERETIDE 50/25 µg/dose (2 inhalations 2 fois/j) a été réalisée chez 428 patients âgés de 4 à 11 ans souffrant d'un asthme modéré mal contrôlé sous corticoïde des inhalés. La définition du non contrôle de l'asthme reposait sur la présence des critères suivants pendant les 7 derniers jours de la période de pré-inclusion: symptômes d'asthme pendant au moins 4 jours et moyenne du Débit Expiratoire de Pointe (DEP) du matin entre 50 et 85% de la meilleure valeur mesurée après l'administration de 400 µg de salbutamol. Cette étude a montré que l'administration de l'association propionate de fluticasone/salmétérol sous forme de suspension pour inhalation a été non-inférieure à celle de la forme poudre sèche pour l'amélioration des DEP quotidiens et du nombre de jours et de nuits sans symptôme.

L'association fixe salmétérol/fluticasone SERETIDE 50/25 µg/dose suspension pour inhalation a été aussi bien tolérée cliniquement et biologiquement que la forme DISKUS 100/50 µg/dose avec un profil similaire d'événements indésirables.

## **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

Dans l'extension à l'enfant de 4 ans et plus de l'indication :

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 50/25 µg/dose entre 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 d'un médicament de deuxième intention. Le traitement par cette spécialité devra être instauré :

- chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée à la dose optimale et la prise d'un  $\beta$ 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  $\beta$ 2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

En termes de santé publique, le fardeau représenté par l'asthme est important. La sous-population constituée par les patients pouvant bénéficier de SERETIDE (les enfants de 4 à 11 ans atteints d'un asthme persistant modéré) représente un fardeau faible.

Compte tenu des thérapeutiques disponibles et en particulier de l'existence des deux principes actifs sous forme dissociée, on peut considérer que le besoin thérapeutique est déjà couvert.

Un impact en termes de morbi-mortalité pourrait être attendu si ce conditionnement permettait une meilleure prise du produit susceptible d'induire une amélioration des résultats du traitement. Les données disponibles ne permettent pas de confirmer cette hypothèse. Dans ces conditions, l'impact attendu en termes de morbi-mortalité est au mieux faible.

En conséquence, compte tenu des thérapeutiques disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité SERETIDE (Aérosol)

Le service médical rendu par SERETIDE 50/25  $\mu$ g/dose est important.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

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

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique chez l'adulte et l'enfant**

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  $\beta$ -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 ( $\beta$ -2 stimulants d'action brève inhalés à la demande) :

- (i) **asthme léger** : traitement anti-inflammatoire quotidien par corticoïde inhalé 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  $\beta$ -2 stimulants d'action brève reste pluriquotidienne ou lorsqu'il existe des symptômes nocturnes, il est recommandé d'associer un bronchodilatateur d'action prolongée ( $\beta$ -2 stimulant inhalé d'action prolongée ou  $\beta$ -2 stimulant oral à libération prolongée) à la théophylline à libération prolongée. Les  $\beta$ -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  $\beta$ -2 stimulant d'action prolongée est administré seul son effet bronchodilatateur peut diminuer en terme 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 ( $\beta$ -2 stimulants inhalés d'action prolongée, théophyllines à libération prolongée ou  $\beta$ -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 et de bronchodilatateurs d'action prolongée est de retarder ou de réduire le recours à une corticothérapie orale continue.

#### **Place du SERETIDE dans la stratégie thérapeutique :**

SERETIDE 50/25  $\mu$ g/dose est un traitement 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 et 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.

#### **4.4. Population cible**

La population cible est définie par les enfants asthmatiques, âgés de 4 à 11 ans, nécessitant un traitement de fond associant un corticoïde inhalé à faible dose et un bêta-agoniste d'action longue par voie inhalée, c'est-à-dire les enfants de 4 à 11 ans atteints d'un asthme persistant modéré.

Selon l'enquête du CREDES (1998), la prévalence de l'asthme persistant modéré dans cette tranche d'âge est d'environ 0,5 %.

Rapportée à la population française (données INED 2003), la population cible dans l'extension d'indication serait de l'ordre de 25 000 enfants.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension à l'enfant (4 ans et plus) de l'indication.

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

Taux de remboursement : 65%