|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

|  |  |
| --- | --- |
| **Fluticasone + salmétérol**   | **PHARMACODYNAMIE**  |

Classe pharmacothérapeutique : adrénergiques et autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes (code ATC : R03AK06).

*Études cliniques conduites avec l'association propionate de fluticasone/salmétérol dans l'asthme :*

Une étude de 12 mois (Gaining Optimal Asthma controL, GOAL), réalisée chez 3416 patients adultes et adolescents atteints d'asthme persistant, a comparé la tolérance et l'efficacité de Seretide à une corticothérapie inhalée seule (propionate de fluticasone) afin d'évaluer la possibilité d'atteindre les objectifs de la prise en charge de l'asthme.

La posologie du traitement était augmentée toutes les 12 semaines jusqu'à ce que le contrôle total(b) ait été obtenu ou que la posologie la plus forte de l'étude ait été atteinte. GOAL a montré qu'il y avait plus de patients qui atteignaient le contrôle de l'asthme lorsqu'ils étaient traités par Seretide que lors d'un traitement par corticoïdes inhalés seuls, ce contrôle étant obtenu avec une moindre dose de corticoïdes.

Un « bon contrôle » de l'asthme a été obtenu plus rapidement chez les patients traités par Seretide que chez les patients traités par un corticoïde inhalé seul. Le temps nécessaire pour que 50 % des sujets inclus dans l'étude atteignent leur première semaine de « bon contrôle » a été de 16 jours pour les sujets traités par Seretide et de 37 jours pour ceux traités par corticostéroïdes inhalés (CSI). Dans le sous-groupe des patients asthmatiques non traités préalablement par des corticoïdes inhalés, ce temps était respectivement de 16 jours (Seretide) et de 23 jours (CSI).

|  |
| --- |
| Les résultats globaux de l'étude étaient les suivants :  |
| Pourcentage de patients atteignant le « bon contrôle » (BC)(a) et le « contrôle total » (CT)(b) de l'asthme sur 12 mois  |
| Traitement avant inclusion dans l'étude  | FP(f)/salmétérol  | FP(f)  |
| BC  | CT  | BC  | CT  |
| Aucun CSI(c) (ß-2 CDA(d) seul)  | 78 %  | 50 %  | 70 %  | 40 %  |
| CSI à faible dose (<= 500 µg de BDP(e) ou équivalent par jour)  | 75 %  | 44 %  | 60 %  | 28 %  |
| CSI à dose moyenne (> 500 - 1000 µg de BDP(e) ou équivalent par jour)  | 62 %  | 29 %  | 47 %  | 16 %  |
| Résultats globaux (quel que soit le traitement antérieur)  | 71 %  | 41 %  | 59 %  | 28 %  |

(a)  Bon contrôle de l'asthme : symptômes occasionnels ou utilisation occasionnelle d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action, ou fonction pulmonaire inférieure à 80 % des valeurs théoriques, sans réveil nocturne, ni exacerbation, ni effet indésirable entraînant une modification de traitement.

(b)  Contrôle total de l'asthme : pas de symptômes, pas d'utilisation d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action, fonction pulmonaire supérieure ou égale à 80 % des valeurs théoriques, sans réveil nocturne, ni exacerbation, ni effet indésirable entraînant une modification de traitement.

(c)  CSI : corticostéroïdes par voie inhalée.

(d)  ß-2 CDA : bêta-2 agoniste de courte durée d'action.

(e)  BDP : dipropionate de béclométasone.

(f)  FP : propionate de fluticasone.

Les résultats de cette étude suggèrent que Seretide 100 µg/50 µg/dose, deux fois par jour, peut être envisagé en initiation d'un traitement de fond chez des patients ayant un asthme persistant modéré chez qui il apparaît essentiel d'obtenir un contrôle rapide de l'asthme (cf Posologie et Mode d'administration).

Une étude en double aveugle, randomisée, en groupes parallèles, conduite chez 318 patients d'au moins 18 ans, atteints d'asthme persistant, a évalué la sécurité et la tolérance de l'administration de deux inhalations deux fois par jour (double dose) de Seretide pendant deux semaines. Cette étude a montré que le doublement de la dose de Seretide (quel que soit le dosage), sur une durée allant jusqu'à 14 jours, entraîne par rapport à l'administration d'une inhalation deux fois par jour, une légère augmentation des effets indésirables liés à l'activité bêtamimétique (tremblements : 1 patient [1 %] vs 0, palpitations : 6 [3 %] vs 1 [< 1 %], crampes musculaires : 6 [3 %] vs 1 [< 1 %]) et une incidence similaire des effets indésirables liés au corticoïde inhalé (candidose orale : 6 [6 %] vs 16 [8 %], raucité de la voix : 2 [2 %] vs 4 [2 %]). La faible augmentation des effets indésirables liés à l'activité bêtamimétique doit être prise en considération, s'il est envisagé de doubler la dose prescrite de Seretide chez des patients adultes qui nécessiteraient une augmentation de la corticothérapie inhalée pendant une courte période (jusqu'à 14 jours).

*Études cliniques menées avec Seretide Diskus dans la BPCO :*

TORCH est une étude qui avait pour objectif la comparaison du taux de mortalité globale sur 3 ans de traitement par Seretide Diskus 500 µg/50 µg/dose 2 fois par jour, par salmétérol Diskus 50 µg/dose 2 fois par jour, par propionate de fluticasone (FP) Diskus 500 µg/dose 2 fois par jour ou par placebo chez des patients atteints de BPCO. Les patients atteints de BPCO présentant à l'inclusion, un VEMS (prébronchodilatateur) < 60 % de la valeur théorique ont été randomisés pour recevoir les traitements médicamenteux en double aveugle. Pendant l'étude, les patients pouvaient utiliser leur traitement habituel de la BPCO à l'exception des autres corticoïdes inhalés, des bronchodilatateurs de longue durée d'action et des corticoïdes par voie systémique au long cours. La survie à 3 ans a été déterminée pour l'ensemble des patients, y compris ceux ayant arrêté le traitement en cours d'étude. Le critère de jugement principal était la réduction de la mortalité globale à 3 ans avec Seretide par rapport au placebo.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Mortalité globale à 3 ans  | Placebo  | Salmétérol 50µg  | Propionate de fluticasone (FP) 500 µg  | Seretide Diskus 500 µg/ 50 µg  |
| n = 1524  | n = 1521  | n = 1534  | n = 1533  |
| Nombre de décès (%)  | 231 (15,2)  | 205 (13,5)  | 246 (16)  | 193 (12,6)  |
| Risque relatif vs placebo (IC)  | N/A  | 0,879 (0,73 ; 1,06)  | 1,060 (0,89 ; 1,27)  | 0,825 (0,68 ; 1,00)  |
| valeur du « p »  | 0,180  | 0,525  | 0,052\*  |
| Risque relatif Seretide 500 µg/50µg vs chacun des principes actifs [salmétérol ou FP] (IC)  | N/A  | 0,932 (0,77 ; 1,13)  | 0,774 (0,64 ; 0,93)  | N/A  |
| valeur du « p »  | 0,481  | 0,007  |

\*  p = statistiquement non significatif, valeur déterminée après ajustement prenant en compte les 2 analyses intermédiaires sur le critère principal d'efficacité. Analyse log-rank stratifiée en fonction du degré de tabagisme.

Il a été observé une tendance à une amélioration de la survie à 3 ans avec Seretide par rapport au placebo mais le seuil de significativité statistique (p <= 0,05) n'a pas été atteint.

Le pourcentage de patients décédés d'une cause liée à leur BPCO durant les 3 ans était de 6,0 % pour le placebo, 6,1 % pour le salmétérol, 6,9 % pour le propionate de fluticasone (FP) et 4,7 % pour Seretide.

Le taux annuel moyen d'exacerbations modérées à sévères était significativement diminué dans le groupe des sujets traités par Seretide comparé aux groupes des sujets traités par salmétérol, par propionate de fluticasone (FP) et ceux recevant un placebo (taux moyen dans le groupe Seretide : 0,85 par rapport à 0,97 dans le groupe salmétérol ; 0,93 dans le groupe FP et 1,13 dans le groupe placebo). La réduction des taux observés d'exacerbations modérées à sévères était de 25 % (IC 95 % [19 à 31 %], p < 0,001) par rapport au placebo, de 12 % par rapport au salmétérol (IC 95 % [5 à 19 %], p = 0,002) et de 9 % par rapport au propionate de fluticasone (FP) (IC 95 % [1 à 16 %], p = 0,024). Le taux d'exacerbations avec le salmétérol et le propionate de fluticasone était significativement diminué par rapport au placebo, respectivement de 15 % (IC 95 % [7 % à 22 %], p < 0,001) et de 18 % (IC 95 % [11 % à 24 %], p < 0,001).

La qualité de vie, mesurée à l'aide du Questionnaire respiratoire de l'hôpital St-George (SGRQ), a été améliorée dans chacun des groupes des traitements actifs comparativement au placebo. Dans le groupe de patients traités par Seretide, l'amélioration moyenne sur 3 ans était de - 3,1 unités (IC 95 % [- 4,1 à - 2,1], p < 0,001) par rapport au placebo, de - 2,2 unités (p < 0,001) par rapport au salmétérol et de - 1,2 unité par rapport à FP (p = 0,017). Une diminution de 4 unités est considérée comme cliniquement pertinente.

La probabilité estimée, dans l'étude sur 3 ans, de la survenue d'une pneumonie rapportée en tant qu'événement indésirable était de 12,3 % pour le placebo, 13,3 % pour le salmétérol, 18,3 % pour le propionate de fluticasone et 19,6 % pour Seretide (risque relatif pour Seretide vs placebo : 1,64 [IC 95 % (1,33 à 2,01), p < 0,001]). Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de la mortalité en relation avec la survenue de pneumonies. Le nombre de cas où la cause principale du décès a été attribuée à la survenue d'une pneumonie était de 7 pour le placebo, 9 pour le salmétérol, 13 pour le propionate de fluticasone et 8 pour Seretide. Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant le pourcentage d'apparition de fracture osseuse (placebo : 5,1 % ; salmétérol : 5,1 % ; FP : 5,4 % et Seretide : 6,3 %. Risque relatif pour Seretide vs placebo : 1,22 [IC 95 % (0,87 à 1,72), p = 0,248]).

Les études cliniques contrôlées contre placebo, d'une durée de 6 ou 12 mois, ont montré qu'une prise régulière de Seretide 500 µg/50 µg/dose améliore la fonction respiratoire et réduit la dyspnée et la consommation des médicaments destinés au traitement des symptômes aigus.

Les études SCO40043 et SCO100250, conduites selon un protocole identique, étaient des études randomisées, en groupes parallèles, comparant en double aveugle les effets de Seretide 250 µg/50 µg/dose deux fois par jour (dose n'ayant pas été approuvée pour le traitement de la BPCO dans l'Union européenne) à ceux de 50 µg deux fois par jour de salmétérol sur le taux annuel d'exacerbations modérées/sévères chez des patients atteints de BPCO présentant un VEMS inférieur à 50 % de la valeur prédite et ayant des antécédents d'exacerbations. Les exacerbations modérées/sévères étaient définies comme une aggravation des symptômes nécessitant une corticothérapie orale et/ou une antibiothérapie ou une hospitalisation.

Les sujets en état clinique stable après une période de 4 semaines (période de « run-in ») de traitement standard, en ouvert, par l'association FP/salmétérol 250/50, étaient randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir, en aveugle pendant 52 semaines, FP/salmétérol 250/50 (n total en ITT = 776) ou salmétérol (n total en ITT = 778). Les traitements antérieurs de la BPCO, à l'exception des bronchodilatateurs de courte durée d'action, étaient interrompus avant la période de run-in préalable à la randomisation. L'utilisation concomitante des bronchodilatateurs de longue durée d'action par voie inhalée (bêta-2 mimétiques et anticholinergiques), des associations d'ipratropium/salbutamol, des bêta-2 mimétiques oraux et des préparations à base de théophylline n'était pas autorisée pendant la période de traitement. Les corticoïdes oraux et les antibiotiques étaient autorisés pour le traitement des exacerbations de BPCO, selon des modalités d'utilisations spécifiques. Pendant les études, les patients utilisaient le salbutamol en traitement bronchodilatateurs pris « à la demande ». Les résultats de ces deux études ont montré un taux annuel d'exacerbations modérées/sévères de BPCO significativement plus bas dans le groupe traité par Seretide 250/50 par rapport au groupe recevant le traitement par salmétérol (étude SCO40043 : respectivement 1,06 et 1,53 exacerbation par sujet et par an ; rapport : 0,70 ; IC à 95 % : 0,58 à 0,83 ; p < 0,001 et étude SCO100250 : respectivement 1,10 et 1,59 exacerbation par sujet et par an ; rapport : 0,70 ; IC à 95 % : 0,58 à 0,83 ; p < 0,001). Les résultats sur les critères d'efficacité secondaires (délai avant la survenue de la première exacerbation modérée/sévère, taux annuel d'exacerbations nécessitant une corticothérapie orale et VEMS matinal avant la prise) étaient significativement en faveur de Seretide 250 µg/50 µg/dose deux fois par jour par rapport au salmétérol. Les événements indésirables étaient similaires, à l'exception d'une incidence plus élevée des cas de pneumonie et des effets secondaires locaux bien connus (candidose et dysphonie) dans le groupe Seretide 250 µg/50 µg/dose deux fois par jour par rapport au salmétérol. Des événements associés à une pneumonie ont été signalés par 55 (7 %) sujets dans le groupe Seretide 250 µg/50 µg/dose deux fois par jour et par 25 sujets (3 %) dans le groupe salmétérol. L'incidence accrue de cas de pneumonie signalés avec Seretide 250 µg/50 µg/dose deux fois par jour semble être du même ordre de grandeur que celle observée suite au traitement par Seretide 500 µg/50 microgrammes/dose deux fois par jour dans l'étude TORCH.

*Essai multicentrique dans l'asthme avec le salmétérol (« Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial » [Smart]) :*

L'étude Smart était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, versus placebo, réalisée aux États-Unis sur 28 semaines. 13 176 patients ont reçu du salmétérol (50 µg deux fois par jour) et 13 179 patients ont reçu du placebo administré en plus de leur traitement antiasthmatique habituel. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être âgés d'au moins 12 ans, être asthmatiques et avoir un traitement antiasthmatique en cours (à l'exclusion d'un traitement par bêta-2 agoniste de longue durée d'action). La corticothérapie inhalée n'était pas obligatoire pendant l'étude, la prise éventuelle de corticoïdes était néanmoins enregistrée à l'entrée dans l'étude. Le critère de jugement principal de l'étude Smart était un critère combiné associant le nombre de décès liés à une cause respiratoire et le nombre de détresses respiratoires mettant en jeu le pronostic vital.

|  |
| --- |
| Résultats de l'étude Smart sur le critère de jugement principal :  |
| Groupes de patients  | Critère principal :nb d'événements/nb de patients  | Risque relatif(IC(a) à 95 %)  |
| Salmétérol  | Placebo  |
| Population globale incluse  | 50/13 176  | 36/13 179  | 1,40 (0,91 ; 2,14)  |
| Patients utilisant des corticoïdes inhalés  | 23/6127  | 19/6138  | 1,21 (0,66 ; 2,23)  |
| Patients n'utilisant pas de corticoïdes inhalés  | 27/7049  | 17/7041  | 1,60 (0,87 ; 2,93)  |
| Sous-groupe des patients afro-américains  | 20/2366  | 5/2319  | 4,10 (1,54 ; 10,90)(b)  |

(a)  Intervalle de confiance.

(b)  Statistiquement significatif à 95 %.

|  |
| --- |
| Autres résultats de l'étude Smart en fonction de la prise ou non de corticoïdes par voie inhalée à l'inclusion :  |
|    | Critères secondaires :nb d'événements/nb de patients  | Risque relatif(IC(a) à 95 %)  |
| Salmétérol  | Placebo  |
| *Nombre de décès liés à une cause respiratoire*  |
| Patients utilisant des corticoïdes inhalés  | 10/6127  | 5/6138  | 2,01 (0,69 ; 5,86)  |
| Patients n'utilisant pas de corticoïdes inhalés  | 14/7049  | 6/7041  | 2,28 (0,88 ; 5,94)  |
| *Critère combiné associant les épisodes d'asthme ayant entraîné le décès ou mettant en jeu le pronostic vital*  |
| Patients utilisant des corticoïdes inhalés  | 16/6127  | 13/6138  | 1,24 (0,60 ; 2,58)  |
| Patients n'utilisant pas de corticoïdes inhalés  | 21/7049  | 9/7041  | 2,39 (1,10 ; 5,22)(b)  |
| *Nombre de décès liés à l'asthme*  |
| Patients utilisant des corticoïdes inhalés  | 4/6127  | 3/6138  | 1,35 (0,30 ; 6,04)  |
| Patients n'utilisant pas de corticoïdes inhalés  | 9/7049  | 0/7041  | (c)  |

(a)  Intervalle de confiance.

(b)  Les résultats sont statistiquement significatifs à 95 %. Les critères secondaires dans le tableau ci-dessus ont atteint la significativité statistique dans l'ensemble de la population étudiée. Les critères secondaires de « décès ou menaces vitales toutes causes confondues », « décès toutes causes confondues » ou « hospitalisation toutes causes confondues » n'ont pas atteint la significativité statistique sur l'ensemble de la population étudiée.

(c)  Risque relatif n'ayant pu être calculé en raison de l'absence d'événement dans le groupe placebo.

***Mécanisme d'action :***

Seretide contient du salmétérol et du propionate de fluticasone qui possèdent des modes d'action différents :

* Salmétérol :
Le salmétérol est un agoniste sélectif de longue durée d'action (12 h) des récepteurs bêta-2 adrénergiques. Il possède une longue chaîne latérale qui le lie à l'exo-site du récepteur.
Le salmétérol produit une bronchodilatation qui persiste pendant environ 12 h. Cette durée est supérieure à celle observée généralement avec les bêta-2 mimétiques de courte durée d'action administrés aux posologies usuelles.
* Propionate de fluticasone :
Le propionate de fluticasone administré par voie inhalée aux doses préconisées exerce une activité glucocorticoïde entraînant un effet anti-inflammatoire local au niveau de la muqueuse bronchique.
En conséquence, les symptômes et les exacerbations d'asthme sont diminués alors que les effets systémiques sont limités comparativement à l'administration de corticoïdes par voie générale.