

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 mai 2018

Propionate de fluticasone**FLIXOTIDE 50 µg/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé**

Boîte de 120 doses (CIP : 34009 336 703 75)

FLIXOTIDE 125 µg/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé

Boîte de 120 doses (CIP : 34009 336 706 65)

FLIXOTIDE 250 µg/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé

Boîte de 120 doses (CIP : 34009 336 708 94)

FLIXOTIDE DISKUS 100 µg/dose, poudre pour inhalation buccale

Boîte de 60 doses (CIP : 34009 339 330 74)

FLIXOTIDE DISKUS 250 µg/dose, poudre pour inhalation buccale

Boîte de 60 doses (CIP : 34009 339 333 64)

FLIXOTIDE DISKUS 500 µg/dose, poudre pour inhalation buccale

Boîte de 60 doses (CIP : 34009 339 363 27)

Laboratoire GlaxoSmithKline

Code ATC	R03BA05 (médicament pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, par inhalation)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant* . *L'asthme persistant se définit par l'existence de symptômes diurnes plurihebdomadaires et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	FLIXOTIDE 50 µg/dose, 125 µg/dose et 250 µg/dose : 02/11/1993 (procédure nationale) FLIXOTIDE Diskus 100 µg/dose, 250 µg/dose et 500 µg/dose : 21/08/1995 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	R Système respiratoire R03 Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes R03B Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, par inhalation R03BA Glucocorticoïdes R03BA05 Fluticasone

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 07/08/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 18/07/2012, la Commission a considéré que le SMR des spécialités FLIXOTIDE était important dans l'indication de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

FLIXOTIDE 50 µg/dose, 125 µg/dose, 250 µg/dose suspension pour inhalation en flacon pressurisé

« Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant*.

*L'asthme persistant se définit par l'existence de symptômes diurnes plurihebdomadaires et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois.»

FLIXOTIDE DISKUS 100 µg/dose, 250 µg/dose, 500 µg/dose poudre pour inhalation buccale

«Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant*.

*L'asthme persistant se définit par l'existence de symptômes diurnes plurihebdomadaires et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois.

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni 5 nouvelles études cliniques d'efficacité et 1 analyse combinée de 5 études chez les patients asthmatiques :

- Etudes randomisées en double aveugle ayant démontré une différence statistiquement significative de l'amélioration du VEMS moyen¹ (Volume expiratoire maximal en 1 seconde) avec l'association propionate de fluticasone et fumarate de formotérol par rapport au propionate de fluticasone en monothérapie :
 - une analyse combinée² de 5 études regroupant 1055 patients d'une durée de 8 semaines dans 1 étude et 12 semaines dans les 4 autres études.
 - une étude³ multicentrique, stratifiée selon le VEMS des patients réalisée chez 438 patients pendant 12 semaines.
- Une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle, sur 24 semaines, a comparé les variations de VEMS¹ entre 3 groupes recevant le propionate de fluticasone, le furoate de

¹ Selon les études le critère de jugement était un critère simple ou composite pouvant inclure la variation du VEMS pré-bronchodilatateur entre la fin de l'étude et l'inclusion et/ou la variation du VEMS post-dose 2 heures après la prise en fin d'étude et le VEMS pré-dose à l'état initial et/ou la variation du VEMS post-dose 24 heures après la prise en fin d'étude et le VEMS post-dose à l'état initial.

² Papi A, Price D et al. Efficacy of fluticasone propionate/formoterol fumarate in the treatment of asthma: A pooled analysis. *Respir Med* 2015; 109:208-217

³ Pertseva T, Dissanayake S and Kaiser K. Superiority of fluticasone propionate/formoterol fumarate versus fluticasone propionate alone in patients with moderate-to-severe asthma: a randomised controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2013; 29:1357-69

fluticasone ou l'association du furoate de fluticasone et du vilantérol⁴. Au total, 587 patients ont été inclus et une différence statistiquement significative a été démontrée sur l'amélioration du VEMS moyen avec l'association furoate de fluticasone et vilantérol par rapport au propionate de fluticasone.

- Une étude⁵ randomisée, multicentrique, en double aveugle a comparé le pourcentage moyen de jours passés avec un asthme contrôlé⁶ sur 6 mois entre 3 groupes recevant de la fluticasone, du montelukast ou un placebo, chez des patients asthmatiques et fumeurs. Au total, 1019 patients ont été inclus. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre montelukast et fluticasone, mais chaque spécialité a montré une différence statistiquement significative par rapport au placebo.
- Une étude⁷ randomisée, multicentrique, en double aveugle a comparé l'amélioration du VEMS moyen¹ au bout de 24 semaines entre 3 groupes recevant du furoate de fluticasone une fois par jour, du propionate de fluticasone 2 fois par jour ou un placebo. Au total, 347 patients ont été inclus. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le furoate de fluticasone et le placebo, et le propionate de fluticasone a montré une différence statistiquement significative par rapport au placebo.
- Une étude⁸ randomisée, multicentrique, en double aveugle a comparé l'amélioration du VEMS moyen¹ au bout de 24 semaines entre le furoate de fluticasone une fois par jour, le propionate de fluticasone 2 fois par jour et le placebo. Au total, 343 patients ont été inclus. Chaque spécialité a montré une différence statistiquement significative par rapport au placebo, mais il n'y avait pas de comparaison entre le furoate de fluticasone et le propionate de fluticasone.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance : PSUR couvrant la période du 01/03/2011 au 29/02/2016 et 3 études de tolérance. Dans une des études de tolérance fournies par le laboratoire⁹, un patient a eu une aggravation de l'hépatite B, considérée comme un événement indésirable grave possiblement lié au traitement. Les données des autres études^{10,11} n'ont pas fait apparaître de nouveaux signaux de tolérance.

Au global, ces données n'étaient pas de nature à modifier le profil de tolérance déjà connu de la fluticasone.

⁴ O'Byrne PM, Bleecker ER et al. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. *Eur Respir J* 2014; 43:773–782.

⁵ Price D, Popov TA et al. Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarettes smokers. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:763-771.

⁶ Le contrôle de l'asthme était défini avec les 4 critères suivants: au maximum 2 inhalations de B bloquants par jour, absence de symptômes nocturnes, pas de visite médicale non programmée, pas d'utilisation de corticoïdes oraux.

⁷ Busse WW, Bateman ED et al. Once-daily fluticasone furoate 50 mcg in mild-to-moderate asthma: a 24-week placebo-controlled randomized trial. *Allergy* 2014; 69:1522-30.

⁸ Lötval J, Bleecker ER et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate 100 µg once-daily in patients with persistent asthma: a 24-week placebo and active-controlled randomised trial. *Respir Med* 2014; 108:41-9.

⁹ Busse WW, O'Byrne PM et al. Safety and tolerability of the novel inhaled corticosteroid fluticasone furoate in combination with the β₂ agonist vilanterol administered once daily for 52 weeks in patients ≥12 years old with asthma: a randomised trial. *Thorax* 2013; 68:513-520.

¹⁰ Stempel DA, Szeffler SJ et al. Safety of adding salmeterol to fluticasone propionate in children with asthma. *N Engl J Med* 2016; 375:840-849.

¹¹ Stempel DA, Raphiou IH et al. Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol versus Fluticasone Alone. *N Engl J Med* 2016; 374:1822-30.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées dans les rubriques « effets indésirables » et « mises en garde et précautions d'emploi » concernant le risque d'effets systémiques avec les corticoïdes inhalés, y compris des effets psychiatriques (voir le détail des modifications en annexe).

► **Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.**

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2017), les 1 085 258 prescriptions des spécialités FLIXOTIDE sont réparties comme suit :

- 858 287 prescriptions de FLIXOTIDE 50 µg/dose, 250 µg/dose, 500 µg/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé dont la majorité, 611 728, pour la forme à 50 µg/dose.
- 226 972 prescriptions de FLIXOTIDE DISKUS 100 µg/dose, 250 µg/dose, 500 µg/dose, poudre pour inhalation buccale dont la majorité, 100 578, pour la forme à 250 µg/dose.

Les prescripteurs sont essentiellement les médecins généralistes (84 %), les pédiatres (10 %) et les pneumologues (5 %).

Les diagnostics associés les plus fréquents (avec plus de 5 % des prescriptions) sont l'asthme, sans précision (35 % des diagnostics), la toux (17 % des prescriptions) et la bronchiolite aigue, sans précision (6 % des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'asthme persistant et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte¹².

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 18/07/2012, la place de FLIXOTIDE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹² GINA Global Initiative for Asthma Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Rapport]. 2016

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 18/07/2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ 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.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

▶ Intérêt de santé publique :

L'appréciation précédente de l'intérêt de santé publique n'est pas modifiée. :au vu des données disponibles et des alternatives thérapeutiques disponibles, ces spécialités ne présentent pas d'intérêt de santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par FLIXOTIDE reste important dans son indication d'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans son indication d'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Modification du RCP (**ajout** / **suppression**) des spécialités FLIXOTIDE et FLIXOTIDE DISKUS depuis le dernier avis de la Commission.

RCP en vigueur le 15/02/2006 pour FLIXOTIDE et le 12/10/2004 pour FLIXOTIDE DISKUS	RCP en vigueur depuis le 15/02/2013
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Précautions d'emploi</u> En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires. En cas de déstabilisation de l'asthme, ou de contrôle insuffisant des exacerbations d'asthme malgré des doses maximales de corticoïdes par voie inhalée, un traitement par corticothérapie par voie générale en cure courte doit être envisagé. Il est alors nécessaire de maintenir la corticothérapie inhalée associée au traitement par voie générale.</p> <p>L'administration conjointe de corticoïdes par voie inhalée chez les asthmatiques sous corticothérapie orale au <u>long cours</u> (patients corticodépendants) ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïde par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde spéciales</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Précautions d'emploi</u> En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires. En cas de déstabilisation de l'asthme, ou de contrôle insuffisant des exacerbations d'asthme malgré des doses maximales de corticoïdes par voie inhalée, un traitement par corticothérapie par voie générale en cure courte doit être envisagé. Il est alors nécessaire de maintenir la corticothérapie inhalée associée au traitement par voie générale.</p> <p>Des effets systémiques peuvent apparaître en particulier lors de traitement au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie inhalé. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important avec les corticoïdes inhalés qu'avec les corticoïdes oraux. Les effets systémiques possibles sont syndrome de Cushing ou symptômes cushingoïdes, amincissement cutané, Hématomes sous cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte, glaucome et plus rarement trouble psychologique et du comportement comprenant, hyperactivité psychomotrice, trouble du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant).</p> <p>Il convient donc de toujours veiller à rechercher la posologie minimale efficace permettant de maintenir le contrôle de l'asthme.</p> <p>L'administration conjointe de corticoïdes par voie inhalée chez les asthmatiques sous corticothérapie orale au <u>long cours</u> (patients corticodépendants) ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïde par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou</p>

<p>surrénale aiguë ou subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie par voie générale.</p>	<p>subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie par voie générale.</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p> <p><u>Effets locaux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Possibilité de survenue de candidose oropharyngée. Elle cède le plus souvent spontanément ou à un traitement approprié et il est exceptionnel qu'elle nécessite l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée. Son risque d'apparition augmente avec la dose utilisée et le nombre de prises. Il peut être prévenu par rinçage de la bouche à l'eau après inhalation. • Possibilité de survenue de gêne pharyngée, de dysphonie, de raucité de la voix, pouvant être prévenues par rinçage de la bouche après inhalation. • Comme avec d'autres produits inhalés, possibilité de survenue de toux et rarement de bronchospasme à la suite de l'inhalation. Dans ce cas, il conviendra d'interrompre le traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration. • Des réactions d'hypersensibilité avec manifestations cutanées ont été signalées. De rares cas d'œdèmes facial et oropharyngé ont été rapportés. <p><u>Effets systémiques</u></p> <p>Le risque de survenue d'effets systémiques liés à la corticothérapie inhalée est minime mais ne peut être exclu aux doses élevées. Ont été décrites avec la corticothérapie par voie inhalée des observations d'amincissement cutané, d'hématomes sous-cutanés, de dépression des fonctions surrénaliennes biologiques (diminution du cortisol plasmatique et de la cortisolurie des 24 heures), de raréfaction du tissu osseux, de ralentissement de la croissance, de cataracte et de glaucome.</p> <p>L'administration de fortes doses au long cours peut donc nécessiter une surveillance en particulier chez les enfants et les sujets âgés.</p>	<p>4.8 Effets indésirables</p> <p><u>Effets locaux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Possibilité de survenue de candidose oropharyngée. Elle cède le plus souvent spontanément ou à un traitement approprié et il est exceptionnel qu'elle nécessite l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée. Son risque d'apparition augmente avec la dose utilisée et le nombre de prises. Il peut être prévenu par rinçage de la bouche à l'eau après inhalation. • Possibilité de survenue de gêne pharyngée, de dysphonie, de raucité de la voix, pouvant être prévenues par rinçage de la bouche après inhalation. • Des réactions d'hypersensibilité avec manifestations cutanées ont été signalées. De rares cas d'œdèmes facial et oropharyngé ont été rapportés. <p><u>Effets systémiques</u></p> <p>Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitement au long cours avec des doses élevées (voir rubrique 4.4). Ont été décrites avec la corticothérapie par voie inhalée des observations d'amincissement cutané, d'hématomes sous-cutanés, de dépression des fonctions surrénaliennes biologiques (diminution du cortisol plasmatique et de la cortisolurie des 24 heures), de raréfaction du tissu osseux, de ralentissement de la croissance de cataracte et de glaucome.</p> <p>L'administration de fortes doses au long cours peut donc nécessiter une surveillance en particulier chez les enfants et les sujets âgés.</p> <p>Fréquence très rare :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cataracte et glaucome - Troubles psychiatriques : anxiété, trouble du sommeil, modification du comportement incluant hyperactivité psychomoteur et irritabilité (principalement observé chez les enfants) <p>Fréquence indéterminée</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dépression et agressivité (principalement chez les enfants)

La recherche de la posologie minimale efficace doit être toujours recommandée en considérant le risque d'un contrôle insuffisant de l'asthme qui devra être pesé face à celui du retentissement systémique.

La recherche de la posologie minimale efficace doit être toujours recommandée en considérant le risque d'un contrôle insuffisant de l'asthme qui devra être pesé face à celui du retentissement systémique.