



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

18 juillet 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 07/08/2007 (JO du 30/01/2009).

**FLIXOTIDE 50 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé**  
Boîte de 120 doses (CIP : 336 703-7)

**FLIXOTIDE 125 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé**  
Boîte de 120 doses (CIP : 336 70-6)

**FLIXOTIDE 250 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé**  
Boîte de 120 doses (CIP : 336 708-9)

**FLIXOTIDE DISKUS 100 microgrammes/dose, poudre pour inhalation buccale**  
Boîte de 60 doses (CIP : 339 330-7)

**FLIXOTIDE DISKUS 250 microgrammes/dose, poudre pour inhalation buccale**  
Boîte de 60 doses (CIP : 339 333-6)

**FLIXOTIDE DISKUS 500 microgrammes/dose, poudre pour inhalation buccale**  
Boîte de 60 doses (CIP : 339 363-2)

**Laboratoire GLAXOSMITHKLINE**

Propionate de fluticasone

Code ATC : R03BA05 (médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes par inhalation)  
Liste I

Date de l'AMM initiale (nationale) :

FLIXOTIDE 50 µg/dose, 125 µg/dose et 250 µg/dose : 02/11/1993

FLIXOTIDE Diskus 100 µg/dose, 250 µg/dose et 500 µg/dose : 21/08/1995

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

### **1.1. Principe actif**

Propionate de fluticasone

### **1.2. Indication**

#### **FLIXOTIDE 50 µg/dose, 125 µg/dose et 250 µg/dose :**

« 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 et 500 µg/dose :**

« 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. »

### **1.3. Posologie**

« La posologie est strictement individuelle. La dose initiale sera déterminée selon la sévérité de la maladie et sera ajustée en fonction des résultats individuels.

Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace.

Pour un patient traité par béclométhasone, la dose de fluticasone à préconiser est habituellement la moitié de la dose de béclométhasone utilisée.

Adulte :

- Asthme persistant léger : (symptômes diurnes plus de 1 fois par semaine et moins de 1 fois par jour, symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois, DEP ou VEMS > 80 % des valeurs prédites, variabilité du DEP\* comprise entre 20 et 30 %) : 100 à 150 microgrammes 2 fois par jour (matin et soir).
- Asthme persistant modéré : (symptômes diurnes quotidiens, crise retentissant sur l'activité et le sommeil, symptômes d'asthme nocturne plus de 1 fois par semaine, utilisation quotidienne de bêta-2 mimétiques inhalés d'action brève, DEP ou VEMS compris entre 60 et 80 % des valeurs prédites, variabilité du DEP\* supérieure à 30 %) : 150 à 500 microgrammes 2 fois par jour (matin et soir).
- Asthme persistant sévère : (symptômes permanents, crises fréquentes, symptômes d'asthme nocturne fréquents, activités physiques limitées par les symptômes d'asthme, DEP ou VEMS inférieur à 60 % des valeurs prédites, variabilité du DEP\* supérieure à 30 %) : 500 à 1000 microgrammes 2 fois par jour (matin et soir).

\* La variabilité du DEP s'évalue sur la journée :  $(DEP \text{ du soir} - DEP \text{ du matin})/1/2 (DEP \text{ du soir} + DEP \text{ du matin})$ , ou sur une semaine.

Enfant de plus de 4 ans (FLIXOTIDE DISKUS 100 µg/dose et FLIXOTIDE 50 µg/dose) :

- Asthme léger à modéré : 50 à 100 microgrammes 2 fois par jour.
- Asthme sévère : 200 microgrammes 2 fois par jour.

Le rapport efficacité/sécurité de doses quotidiennes supérieures n'a pas été étudié chez l'enfant. Il conviendra de toujours rechercher la dose minimale efficace.

Des présentations plus faiblement dosées permettent l'administration des posologies recommandées chez l'enfant.

#### Fréquence d'administration :

La dose quotidienne est habituellement répartie en 2 prises par jour.

En cas d'asthme instable, la dose et le nombre de prises pourront être augmentés jusqu'à une administration en 3 à 4 prises par jour en fonction de l'état clinique du patient.

Chez les enfants de plus de 4 ans, lorsque l'asthme est stabilisé par une dose quotidienne de 100 microgrammes par jour, celle-ci pourra être administrée en une prise unique par jour lorsque les symptômes ont régressé et que l'asthme est contrôlé. En cas de déstabilisation de l'asthme, la dose et le nombre de prises devront être augmentées. »

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2011)

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

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### Médicaments strictement comparables

Corticoïdes sous forme de poudre pour inhalation indiqués dans le traitement continu de l'asthme persistant :

béclométasone : ASMABEC CLICKHALER 100 et 250 µg/dose  
BEMEDREX EASYHALER 200 µg/dose  
MIFLASONE 100 µg, 200 µg et 400 µg  
PROLAIR AUTOHALER 250 µg/dose (non commercialisé)  
QVAR AUTOHALER 100 µg/dose

budésonide : MIFLONIL 200 et 400 µg/dose  
PULMICORT TURBUHALER 100, 200 et 400 µg/dose  
NOVOPULMON NOVOLIZER 200 et 400 µg/dose

Mométagone ASMANEX TWISTHALER

Ces médicaments ont un SMR important.

#### Médicaments non strictement comparables

Corticoïdes sous forme de suspension ou solution pour inhalation en flacon pressurisé indiqués dans le traitement continu de l'asthme persistant :

béclométasone : BECLOJET 250 µg/dose  
BECLOMETASONE TEVA 50 et 250 µg/dose  
BECLONE 250 µg/dose (non commercialisée)  
BECLOSPRAY 50 et 250 µg/dose  
BECOTIDE 250 µg/dose  
ECOBEC 250 µg/dose  
NEXXAIR 100 µg/dose (non commercialisé)  
SPIR 250 µg/dose (non commercialisé)

budésonide : PULMICORT 100 µg/dose et 200 µg/dose

Ces médicaments ont un SMR important.

### **Médicaments à même visée thérapeutique**

Autres médicaments indiqués dans le traitement de fond de l'asthme persistant : corticoïdes inhalés en nébulisation, bêta-2 agonistes de longue durée d'action, associations fixes corticoïdes + bêta-2 agonistes de longue durée d'action, montélukast, théophylline et dérivés, anti IgE (omalizumab).

## **3 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION**

### Avis des commissions du 24 janvier et 7 février 1996

FLIXOTIDE et FLIXOTIDE DISKUS (tous les dosages) : inscription

« FLIXOTIDE ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres corticoïdes inhalés dans le traitement de l'asthme léger à modéré en termes de profil efficacité/tolérance.

L'amélioration du service médical rendu par FLIXOTIDE est de niveau III en terme d'efficacité dans les asthmes sévères requérant des posologies maximales par rapport aux autres corticoïdes inhalés.

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM. »

### Avis de la Commission du 12 avril 2000

FLIXOTIDE 250 µg/dose et FLIXOTIDE DISKUS 500 µg/dose : renouvellement d'inscription

« Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM. »

### Avis de la Commission du 26 avril 2000

FLIXOTIDE 50 µg/dose : modification du libellé de la posologie du RCP permettant l'administration de la spécialité aux enfants de 1 à 4 ans

« Le FLIXOTIDE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de type V) dans la stratégie thérapeutique par rapport aux corticoïdes inhalés utilisés chez l'enfant.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM. »

### Avis de la Commission du 7 novembre 2001

FLIXOTIDE 50 µg/dose et FLIXOTIDE DISKUS 100 µg/dose : extension d'indication thérapeutique : asthme sévère chez l'enfant de plus de 4 ans

« Comme chez l'adulte, dans le traitement de l'asthme sévère chez l'enfant de plus de 4 ans, l'amélioration du service médical rendu apportée par la fluticasone par rapport aux autres corticoïdes inhalés est modérée (niveau III).

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication thérapeutique à la posologie de l'AMM. »

#### Avis de la Commission du 26 juin 2002

FLIXOTIDE 50, 125 et 250 µg/dose et FLIXOTIDE DISKUS 100, 250 et 500 µg/dose : renouvellement d'inscription

Réévaluation du service médical rendu :

« L'affection concernée par ces spécialités se caractérise par une évolution vers un handicap et / ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe de nombreuses alternatives.

Le service médical rendu par ces spécialités est important. »

« Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM. »

#### Avis de la Commission du 5 février 2003

Modification de la rubrique « Composition qualitative et quantitative » du RCP (modification du gaz de pressurisation).

« Le service médical rendu de cette spécialité est important.

Dont acte. »

#### Avis de la Commission du 9 mai 2007

FLIXOTIDE 50, 125 et 250 µg/dose et FLIXOTIDE DISKUS 100, 250 et 500 µg/dose : renouvellement d'inscription

« Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM. »

## 4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 4.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni 9 études comparatives randomisées en double aveugle publiées dans la littérature

- **1 étude versus béclométasone<sup>1</sup>:**

Cette étude réalisée chez des patients de 5 à 12 ans atteints d'asthme depuis au moins 3 mois, a montré la non-infériorité de la béclométasone au propionate de fluticasone administrées en aérosol sur la variation du DEP du matin mesuré à la semaine 5-6 par rapport à celui mesuré à l'inclusion.

- **8 études versus l'association salmétérol/fluticasone<sup>2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9</sup> :**

Ces études ont montré l'intérêt d'associer le salmétérol au propionate de fluticasone en cas de contrôle insuffisant de l'asthme par le propionate de fluticasone seul, conformément aux recommandations sur la prise en charge de l'asthme<sup>10, 11</sup>.

Les données acquises de la science sur l'asthme et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte<sup>10, 11</sup>.

### 4.2. Effets indésirables

Des nouvelles données de tolérance ont été fournies (PSUR couvrant la période du 01/03/2006 au 28/02/2011). Aucune modification n'a été apportée au RCP dans les rubriques concernant les rubriques effets indésirables, mises et garde et précautions d'emploi ou contre-indications depuis le précédent avis de la Commission du 9 mai 2007.

### 4.3. Conclusion

Au total, ces données ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par ces spécialités par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

<sup>1</sup> VAN AALDEREN W.M.C. et al. Beclometasone dipropionate extrafine aerosol versus fluticasone propionate in children with asthma. *Respiratory Medicine* (2007) 101, 1585-1593.

<sup>2</sup> DE BLIC et al. Salmeterol/fluticasone propionate vs double dose fluticasone propionate on lung function and asthma control in children. *Pediatr Allergy Immunol*, 2009

<sup>3</sup> GODARD P. et al. Maintaining asthma control in persistent asthma : comparison of three strategies in a 6-month double-blind randomised study. *Respiratory Medicine* 2008;102:1124-1131.

<sup>4</sup> KATIAL R.K. et al. Long-term treatment with fluticasone propionate/salmeterol via DISKUS improves asthma control versus fluticasone propionate alone. *Allergy and Asthma proceedings* 2011;32(2):127-36.

<sup>5</sup> KERWIN E. et al. Safety and efficacy of long-term treatment with fluticasone propionate and salmeterol via DISKUS versus fluticasone propionate alone. *Clinical Research and Regulatory Affairs* 2011;28(1):14-21.

<sup>6</sup> MURRAY J.J. et al. Evaluation of fluticasone propionate and fluticasone propionate/salmeterol combination on exercise in pediatric and adolescent patients with asthma. *The Open Resp Med Journal* 2011; 5:11-18.

<sup>7</sup> RENZI P.M. et al. Low-dose fluticasone propionate with and without salmeterol in steroid-naïve patients with mild, uncontrolled asthma. *Respiratory Medicine* 2010;104:510-517.

<sup>8</sup> ROJAS R.A et al. Initiation of maintenance therapy with salmeterol/fluticasone propionate combination therapy in moderate asthma : a comparison with fluticasone propionate. *Journal of asthma* 2007;44:437-441.

<sup>9</sup> VAESSEN VERBENE A. et al. Combination therapy salmeterol/fluticasone versus doubling dose of fluticasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1121-1227.

<sup>10</sup> Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents. HAS (2004) : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272363/recommandations-pour-le-suivi-medical-des-patients-asthmatiques-adultes-et-adolescents?xtmc=&xtr=228](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272363/recommandations-pour-le-suivi-medical-des-patients-asthmatiques-adultes-et-adolescents?xtmc=&xtr=228)

<sup>11</sup> Global Initiative for Asthma (Gina). Pocket guide for asthma management and prevention. A pocket guide for physicians and nurses. Updated 2010.

### 5.1. Etude observationnelle : étude OSCIGEN

Dans le cadre de la convention signée en avril 2003 avec le CEPS pour ses deux spécialités, SERETIDE et FLIXOTIDE, le laboratoire GSK s'était engagé à mettre en place une étude observationnelle sur l'utilisation de ces produits dans les conditions réelles. Le laboratoire GSK a donc mené une étude (OCSIGEN) sur les conditions d'utilisation en pratique réelle des corticoïdes inhalés (CI) comportant deux volets (en médecine générale et en pneumologie) de méthodologie différente. Cette étude réalisée de mai 2004 à mars 2007 (volet MG) et de septembre 2005 à avril 2009 (volet pneumologie), auprès de patients asthmatiques, avait pour objectifs de :

- décrire les conditions d'utilisation du propionate de fluticasone (PF) et des autres corticoïdes inhalés en situation pragmatique de médecine de ville, évaluer la sévérité des patients traités, mesurer l'adéquation de la prise en charge avec les recommandations nationales ;
- étudier les facteurs associés à la prise en charge des patients asthmatiques.

Le protocole a été validé par l'Observatoire National des Prescriptions et Consommations de médicaments en 2003 (volet MG) et en 2004 (volet pneumologie).

#### ➤ Méthodologie :

##### **Volet Médecine Générale (MG) :**

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle réalisée en France auprès de 418 médecins généralistes (MG) avec un **suivi de patients asthmatiques pendant 2 ans**.

L'étude OCSIGEN a été proposée aux 881 MG tirés au sort parmi les 1200 MG du panel Thalès (CEGEDIM). Quatre cent dix-huit (47,5 %) d'entre eux ont accepté de participer dont 319 qui ont inclus au moins un patient (MG actifs : 36 % des MG du panel Thalès). Parmi les 6048 patients de la file active (Thalès, 2001-2004) potentiellement éligibles<sup>12</sup>, 1666 patients sont revenus consulter (pour asthme ou ont reçu une prescription d'anti-asthmatique) lors de la période d'inclusion (1 an, en 2004), et ont été retenus comme étant éligibles pour l'étude. **Parmi eux, 1116 ont été inclus**. Il faut noter qu'un tiers des patients de la file n'ont pas consulté leur médecin pour leur asthme durant la période d'inclusion ; un quart des patients de la file n'était pas éligible en raison d'une BPCO associée et 20,1 % ont refusé de participer.

**Parmi les 1116 inclus, 924 ont été analysés** (au moins une consultation de suivi et un suivi de plus de 6 mois ; délai minimum à considérer selon le conseil scientifique de l'étude). Les 192 patients non analysés étaient 18 patients exclus à l'inclusion (non confirmation des critères d'éligibilité (2 CI prescrits), **51 perdus de vue** (une seule consultation: inclusion) et **123 patients ont été exclus lors du suivi dont 95 en raison d'un suivi jugé trop court** par le comité scientifique (< 6 mois).

##### **Volet Pneumologue :**

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle de patients asthmatiques traités par CI par des pneumologues libéraux et hospitaliers. Elle a été proposée à la totalité des 2701 pneumologues libéraux et hospitaliers français (base CEGEDIM) par courrier et contact téléphonique. Seulement 153 (5,7 %) d'entre eux ont accepté de participer dont 67 ont inclus au moins un patient (médecins actifs). Il s'agissait de médecins hospitaliers dans 40,3 % des cas, de libéraux dans 19,4 % des cas et de médecins à activité mixte (libéral + vacations)

<sup>12</sup> Respectant les critères d'inclusion : patient venu consulter au moins une fois pour asthme ou traité au moins une fois par antiasthmatique (R03) sur les 3 années (2001-2004) ; vu au moins deux fois par son MG au cours de l'année précédente ; âge supérieur ou égal à 15 ans ; mis sous CI lors d'une consultation dans les 6 derniers mois de la période historique ; une BPCO associée était un critère d'exclusion).

dans 40,3 % des cas. **Ces médecins ont inclus 577 patients qui ont été suivis 2 ans** (1er inclus: 09/2005 - fin de suivi du dernier inclus : 04/2009). Ils devaient respecter les critères d'inclusion suivants : patient asthmatique, âgé de 15 ans ou plus, ayant consulté au moins deux fois l'année précédente, sous CI (au moins une prescription sur les 6 derniers mois) et venant consulter spontanément pour son asthme pendant la période d'inclusion. Les patients ayant une BPCO associée (notamment BPCO, bronchopneumopathie professionnelle et emphysème) ont été exclus. Parmi les 577 patients inclus, 566 ont été analysés à l'inclusion, 11 patients ont été exclus (non confirmation des critères d'éligibilité). 88,3 % (n=500) ont été revus en consultation ; 11,6 % ont été perdus de vue (n=66). **465 des 500 patients suivis ont été analysés, 35 patients ayant été exclus de l'analyse en raison d'un suivi jugé trop court** (moins de 6 mois) par le comité scientifique. On rappellera que le protocole initial prévoyait une inclusion de 1032 patients.

➤ **Principaux résultats :**

➔ **Les résultats pour le volet MG en termes de caractéristiques des patients montrent que :**

Plus de la moitié (56 %) était des femmes et l'âge moyen était de 53 ans.

L'ancienneté moyenne du diagnostic d'asthme dans la base Thalès était de 4,8 ans alors que l'ancienneté de l'asthme était de l'ordre de 18 ans (donnée mal renseignée dans Thalès).

En termes de sévérité de l'asthme selon un algorithme<sup>13</sup> à l'inclusion :

- 81,6 % des patients avaient une forme persistante modérée ou sévère (persistant modéré : 41,9%; persistant sévère : 39,7%)
- 11,9% des cas un asthme persistant léger et 6,5% une forme intermittente. En fin de suivi, cette répartition était similaire.

**La comparaison des caractéristiques des patients inclus dans les 2 volets de l'étude OCSIGEN** montre qu'elles sont globalement similaires en pneumologie à celles des patients du volet MG sur l'âge, le sexe et l'ancienneté de l'asthme. Les fumeurs sont moins représentés (8,2 % versus 16,7 % en MG). Un tiers des patients en pneumologie était inscrit en ALD (1/4 en MG) La sévérité de l'asthme était plus importante chez des patients suivis par un pneumologue ; seulement 0,6 % d'asthme intermittent versus 6,5 % en MG et 48,2 % d'asthme persistant sévère versus 39,7 % en MG (les formes persistantes, légères et modérées, représentant respectivement 9,2 % et 41,9 % des cas). Comme en MG, la répartition des patients selon le niveau de sévérité est assez proche entre la fin de suivi et l'inclusion.

➔ **Les résultats pour le volet MG en termes de traitements reçus par les patients montrent que :**

- A l'inclusion :

La répartition des patients selon les deux groupes de traitement était équilibrée [PF: n=441 (47,8 %) ; autre CI : n=483 (52,3 %)] mais la distribution des doses prescrites différait entre les deux groupes : le PF était plus souvent utilisé à dose élevée que les autres CI [64 % des 441 patients PF (30 % des 924 patients) vs 1% des patients sous autres CI (5,1% des 924)] ; il faut noter que 60 % des prescriptions d'un autre CI étaient réalisés à dose moyenne.

Le CI était associé à un bêta-2 mimétique de longue durée d'action ( $\beta$ 2LDA) dans 80,4 % des cas (743 patients) dont 62,0 % (573) sous association fixe (AF) et 18 % (170) sous association libre (AL) ; la prescription d'un CI seul ne concernait que 20 % des cas (6,3 % des patients sous PF et près d'un tiers des patients sous autre CI). Le PF était le plus souvent prescrit sous forme d'une association fixe avec un  $\beta$ 2LDA (Seretide ; n=365 ; 82,8 % des patients). En revanche, les autres CI n'étaient prescrits sous cette forme (AF : *Symbicort*) que dans 43 % des cas.

---

<sup>13</sup> algorithme (+ experts) : basé sur la classification clinique (C) et la classification thérapeutique (T) de GINA 2004 et comportant 4 stades (intermittent, persistant léger, persistant modéré, ou persistant sévère)

#### Lors du suivi :

Les modifications de la prise en charge ont été peu fréquentes puisque lors de la dernière consultation de suivi, 35,7 % des patients (330 patients) étaient traités par PF et 35 % par un autre CI (323), 29,3 % (271) n'étaient plus traité par CI lors de cette consultation. Parmi les 653 patients ayant eu une prescription à la dernière consultation, 81%(526) bénéficiaient de la même prescription qu'à l'inclusion.

En fin de suivi, le PF était toujours majoritairement (66 % des patients sous PF) utilisé à dose élevée et les autres CI majoritairement utilisés à dose moyenne (57 % des patients sous autre CI).

**La comparaison entre les deux volets des traitements prescrits est présentée.** Elle montre notamment :

- une moindre prescription de PF en pneumologie [44 % (n=206) *versus* 56 % (n=259) pour les autres CI] ; différence qui était moins marquée en MG (47 % *versus* 53 %)
- que les MG et pneumologues prescrivait des posologies plus élevées de PF par rapport aux doses des autres CI.
- et, concernant l'association de traitements CI-β2LDA, les répartitions étaient assez proches de celles observées en MG avec toutefois moins de patients traités par des CI seuls (11,6 % vs 20 % en MG) ; 88,4 % des patients (411) recevaient cette association dont 67,7 % (315) sous association fixe (AF) et 20 % (96) sous association libre (AL). La prescription d'un CI seul ne concernait que 7,3 % des patients sous PF et 15 % des patients sous un autre CI.

Le PF était le plus souvent prescrit sous forme d'une association fixe avec un β2LDA (Seretide ; n=169 ; 82 % des patients). En revanche, les autres CI n'étaient prescrits sous cette forme (AF : Symbicort) que dans 56,4% des cas. Les pneumologues ont davantage modifié l'utilisation des CI (changement de dose ou de spécialité) que les MG : En effet, ils ont modifié la corticothérapie pour 36 % de leurs patients traités (à l'inclusion et en fin de suivi) versus 19 % en MG. En fin de suivi, 43,2 % des patients étaient sous PF, 52,5 % sous un autre CI et seuls 4,3 % des patients traités par un pneumologue n'étaient plus traités par CI lors de cette dernière consultation du suivi versus 29,3 % en MG.

Selon la sévérité de l'asthme, en MG, le PF était plus souvent prescrit à des patients sévères que les autres CI (51,7 % vs 28,8 % ; p<0,0001) ; il en était de même en fin de suivi. Des répartitions assez similaires du niveau de sévérité (pour l'inclusion et en fin de suivi) étaient constatées en pneumologie. Ces répartitions de niveau de sévérité selon le type de CI prescrit et selon le volet sont présentées dans le tableau ci-après.

**→ La fréquence des hospitalisations pour asthme en MG, lors des 3 mois précédant la consultation était de 1 % à l'inclusion et à la dernière consultation de suivi (4 % en pneumologie). Ce % était similaire pour les deux groupes, PF et autre CI, pour les deux volets. Sur la période de suivi (2 ans) 4,5 % des patients ont été hospitalisés pour asthme en MG (10 % pour le volet pneumologie).**

**→ La fréquence des séjours aux urgences sur ces 3 mois était de 1,4 % à inclusion (PF : 1,75 % ; autre CI : 1 %) et 0,5 % en fin de suivi (2,7 % à l'inclusion et 1,5 % en fin de suivi en pneumologie).**

**→ Les résultats concernant l'adéquation du traitement** (analyse de la pression thérapeutique selon la sévérité sur les algorithmes adaptés aux recommandations GINA 2004, traduisant l'adéquation de l'utilisation des CI aux recommandations), **montrent au cours de l'étude :**

En MG, la pression thérapeutique était trop élevée pour 8,8 % des patients et insuffisante dans 34,1 % des cas ; la prise en charge étant justifiée pour 57,1 % des patients. En pneumologie, ces proportions étaient respectivement de 6 %, 24,1 % et 69,9 %.

En MG, cette répartition était différente entre les patients sous PF et ceux traités par un autre CI ( $p < 0,0001$ ) avec une proportion de prise en charge justifiée plus **élevée** en cas de traitement par PF (64,2 % vs 50,7 % en cas de traitement par un autre CI). La proportion de pression thérapeutique trop élevée était similaire entre les deux groupes PF et autres CI (PF : 10 %, autres CI : 7,7 %). **En pneumologie, ces proportions allaient dans le même sens et étaient de 79,1 % vs 62,5 % (différence significative) pour une prise en charge justifiée et de 6,3 % vs 5,8 % pour une pression thérapeutique trop élevée.**

➤ **En résumé :**

➔ **Résultats concernant l'adéquation au traitement :**

La proportion de patients ayant une corticothérapie de niveau de pression thérapeutique justifiée était plus élevée chez les pneumologues (69,9 %) qu'en MG (57,1 %), que ce soit pour le PF ou pour les autres CI. Et, pour les deux volets de l'étude, la proportion de patients recevant le PF à une dose justifiée était plus importante d'environ 15 % que chez ceux recevant un autre CI. La proportion de patients recevant une corticothérapie à une dose insuffisante pour la sévérité de leurs symptômes était plus élevée en MG qu'en pneumologie.

➔ **Résultats concernant le contrôle de l'asthme :**

Le contrôle de l'asthme (acceptable/non acceptable) a été évalué par les MG (ou les pneumologues) selon l'activité de la maladie au cours des 3 mois précédant l'inclusion, lors du suivi, notamment lors de la dernière consultation (sur les 3 mois précédents) et selon le traitement des patients.

**Le niveau de contrôle de l'asthme était globalement très bas et similaire entre les deux volets : 24 % à l'inclusion et 32-34% en fin de suivi.**

En MG, le contrôle n'était acceptable que pour 24,2 % des patients à l'inclusion et 34 % en fin de suivi. Dans le groupe des patients traités par PF, ce contrôle était acceptable pour 23,4 % des patients à l'inclusion et 31,1 % à la dernière visite. Dans le groupe des patients traités par un autre CI, ces proportions étaient de 25,1% et 37,1 %. En pneumologie, le contrôle était de niveau comparable avec le volet MG.

Que ce soit en MG ou en pneumologie, ces différences entre traitements (inclusion et suivi) n'étaient pas statistiquement significatives. Et dans le groupe de patients non traités par CI à la dernière consultation, le niveau de contrôle de l'asthme était du même ordre.

En MG, entre l'inclusion et la dernière visite, **22 % des patients sont passés d'un contrôle inacceptable à un contrôle acceptable** (PF : 21,3 % - autre CI : 23,4 %) ; 12 % restaient contrôlés (PF: 9,8 % - autre CI : 13,7 %) et **53 % des patients non contrôlés à l'inclusion, l'étaient toujours à la fin suivi** (PF : 55 % - autre CI : 52 %). En pneumologie, ces évolutions étaient assez similaires.

En MG, la proportion d'asthmes contrôlés a augmenté avec la pression thérapeutique ; 20 %, 38 %, 63 % respectivement en cas de pression thérapeutique insuffisante, justifiée et élevée. En pneumologie, ces proportions étaient de 16 %, 33 %, 93 %.

La comparaison des résultats concernant les trois indicateurs-clé de l'étude (sévérité de l'asthme, adéquation du traitement et contrôle de l'asthme) entre les deux volets et selon le type de CI est présentée dans le tableau ci-après.

**Tableau 1** : résultats sur les trois indicateurs-clé de l'étude (sévérité de l'asthme, adéquation du traitement et contrôle de l'asthme) entre les deux volets et selon le type de corticoïde inhalé

	Volet pneumologue		Volet MG	
	Autre CI N = 259	PF N = 206	Autre CI N = 483	PF N = 441
<b>Sévérité</b>				
Intermittent	0,4 %	1,0 %	7,2 %	5,7 %
Persistant léger	10,0 %	8,3 %	14,7 %	8,8 %
Persistant modéré	51,0 %	30,6 %	49,3 %	33,8 %
Persistant sévère	38,6 %	60,2 %	28,8 %	51,7 %
<b>Adéquation du traitement</b>				
Pression thérapeutique insuffisante	31,7 %	14,6 %	41,6 %	25,9 %
Pression thérapeutique justifiée	62,5 %	79,1 %	50,7 %	64,2 %
Pression thérapeutique élevée	5,8 %	6,3 %	7,7 %	10,0 %
<b>Contrôle</b>				
Acceptable à l'inclusion	24,4 %	23,4 %	25,1 %	23,4 %
Non acceptable à l'inclusion	75,6 %	76,6 %	75,0 %	76,6 %

**Les principaux résultats selon l'association ou non du CI à un  $\beta$ 2LDA sont :**

- en MG, une moindre sévérité de l'asthme et un meilleur contrôle en cas de traitement par CI seuls.
- **l'adéquation du traitement étant assez comparable que les patients soient sous CI seuls ou en association, et ce quelque soit le type de CI (PF ou autre CI).**

En pneumologie, ces constatations sont globalement assez proches.

➔ **Parmi les facteurs associés à la prescription de PF plutôt qu'un autre CI**, en MG, seuls l'âge (sujet plus jeune) et la plus grande sévérité de l'asthme (y compris mesure du DEP) ont été mis en évidence (en analyse multivariée). En pneumologie, la plus grande sévérité de l'asthme a été le seul facteur retrouvé.

➤ **Limites de l'étude** :

Parmi les limites de l'étude, il faut noter que :

Pour le volet MG, (outre les limites habituelles des études réalisées sur la base Thalès en termes de représentativité), la base Thalès ne permet pas d'avoir accès à l'intégralité de l'historique du malade ; notamment en cas de consultation chez un pneumologue, une modification de la prise en charge ne sera alors pas recueillie. Ceci peut être source de biais, d'autant que 52 % des asthmatiques seraient suivis au moins une fois par an par un spécialiste (en plus de leurs consultations en MG).

La taille de l'effectif analysé est très réduite (924 patients) par rapport aux 6048 patients (15,3 %) de la file active (ou aux 8589 patients initialement prévus dans le protocole). Toutefois, les précisions de pourcentages présentées pour un effectif de 924 patients restaient acceptables.

La comparaison des patients analysés aux patients éligibles non participants montrait des différences statistiquement significatives.

L'étude de la représentativité des médecins et des patients du volet pneumologue montre que les médecins actifs différaient de la population globale des pneumologues français sur le type d'exercice (40 % d'activité mixte vs 21,7% en France) et sur leur implantation régionale (notamment une sous-représentation des médecins de l'Île de France)

Ils ne différaient pas des médecins inactifs sur le sexe, le type et la région d'exercice.

La comparaison des 112 patients non-suivis aux 465 patients suivis montre des caractéristiques assez semblables, en dehors du fait que les patients écartés de l'analyse sont plus jeunes (63 % de moins de 49 ans versus 48 %) et moins sévèrement atteints (8 % de formes persistantes sévères versus 19 %) comme c'est le cas en MG.

En revanche, la comparaison aux données de la littérature met en évidence que :

- La sévérité de l'asthme des patients OCSIGEN du volet MG semble plus importante que celle relevée dans les études publiées<sup>14, 15, 16, 17, 18, 19</sup>. En effet, une explication peut être que les patients devaient recevoir un CI à l'inclusion, tandis que les autres études avaient inclus des patients tout venant. Or, la prescription de CI ne se justifie qu'à partir d'un certain stade de sévérité. Il convient de souligner que la sévérité de l'asthme dans les deux études en population générale [INSTANT<sup>8</sup> et AIRE<sup>3</sup>] est sans doute sous-estimée du fait de l'impossibilité de mesurer le DEP (sa non prise en compte minimisant l'estimation de la sévérité),
- Le niveau de contrôle de l'asthme, pour le volet MG, est plus bas que dans l'étude en population générale [ESPS-IRDES<sup>4</sup>] mais similaire à celui rapporté dans les études ER'ASTHME<sup>5</sup> menée en MG et INSPIRE<sup>6</sup> réalisée auprès de MG et de spécialistes. Le laboratoire souligne que dans l'étude ESPS, où l'information est sollicitée directement auprès du patient par téléphone, le niveau de contrôle est probablement surestimé car les patients auraient tendance à minorer l'impact de leur maladie.
- Pour le volet Pneumologue, si les proportions diffèrent, elles vont dans le même sens et aboutissent à une l'argumentation assez similaire.

#### ➤ **Conclusion** :

Cette étude en vie réelle ne permet de répondre que partiellement à la demande du CEPS.

Le rapport présente de très nombreux résultats, essentiellement descriptifs, concernant une population de patients asthmatiques traités par CI depuis des durées variables, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats.

De plus, malgré l'argumentaire présenté sur la représentativité des médecins et des patients analysés, on ne peut exclure l'existence de biais non négligeables, notamment de recrutement des patients ou de biais liés aux sujets perdus de vue ou non analysés dont le nombre est conséquent. Ainsi, les capacités d'extrapolation de ces résultats semblent limitées.

La sévérité de l'asthme et le contrôle de l'asthme sont décrits à l'inclusion et lors du suivi. Cette étude met en évidence le mauvais contrôle de l'asthme que ce soit à l'inclusion ou en fin de suivi (10 % d'amélioration seulement), quel que soit le type de CI, et ce dans les deux cohortes ; le niveau de contrôle de l'asthme était en effet globalement très bas, de l'ordre de 24 % à l'inclusion et 32-34 % en fin de suivi (et similaire entre les deux volets).

On insistera sur le fait que ces patients sont mal contrôlés alors qu'ils bénéficient dans 80 % des cas d'un traitement par  $\beta$ 2LDA en association.

---

<sup>14</sup> Vervloet D, Williams AE, Lloyd A, Clark TJH (2006) Costs of managing asthma defined by a derived Asthma Control Test™ score in seven European countries. Eur Respir Rev 15:17-23. [AIRE]

<sup>15</sup> Afrite a, Allonier C, Com-Ruelle L, Le Guen N (2008) L'asthme en France en 2006 : prévalence et contrôle de symptômes. Questions d'économie de la santé 138:1-8. [ESPS]

<sup>16</sup> Godard P, Huas D, Sohier B, Pribil C, Boucot I (2005) [Asthma control in general practice: a cross-sectional survey of 16,580 patients]. Presse Med 34:1351-1357. [ER'ASTHME]

<sup>17</sup> Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW (2006) Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. BMC Pulm Med 6:13. [INSPIRE]

<sup>18</sup> [SP' ASTHME]: Données non publiées- Disponible auprès de GSK

<sup>19</sup> [INSTANT]: Données non publiées- Disponible auprès de GSK

Des hypothèses explicatives peuvent être évoquées : un recours très limité à une adaptation de traitement (19 % des cas seulement) et notamment une adaptation fine des posologies impossible en cas d'associations fixes, une « pression thérapeutique insuffisante » (34 % de cas de « pression insuffisante»), ainsi qu'une possible mauvaise observance de ces traitements.

Il faut noter que l'étude OCSIGEN n'apporte pas suffisamment d'éléments d'information pour étayer ces hypothèses, en particulier sur l'observance de ces traitements qui n'a pas été relevée.

La commission est préoccupée de la très faible proportion de patients contrôlés malgré ces traitements qui figurent dans les recommandations

Ces résultats indiquent le besoin d'optimiser leurs conditions de prescription et de suivi en situation réelle de soins.

En termes de respect de l'AMM, du fait du schéma particulier de l'analyse de suivi de cette étude, il est difficile d'évaluer au vu des données disponibles l'adéquation de la prise en charge à l'initiation et l'évolution de cette prise en charge au cours des 2 ans de suivi. Les notions de niveau de pression thérapeutique (ou niveau d'adéquation des stratégies thérapeutiques avec les recommandations) bien qu'explicitées restent confuses. Les résultats sont des estimations dont la fiabilité peut être discutée et ne doivent donc être considérés qu'à titre indicatif.

## 5.2. Données de prescription

Selon les données de prescriptions IMS-DOREMA (cumul mobile annuel novembre 2011), le nombre de prescriptions s'élève à :

- 420.000 pour FLIXOTIDE 50 µg/dose
- 70.000 pour FLIXOTIDE 125 µg/dose
- 88.000 pour FLIXOTIDE 250 µg/dose
- 19.000 pour FLIXOTIDE DISKUS 100 µg/dose
- 29.000 pour FLIXOTIDE DISKUS 250 µg/dose
- 36.000 pour FLIXOTIDE DISKUS 500 µg/dose

FLIXOTIDE a été majoritairement prescrit dans :

- l'asthme (42 %), la toux (14 %), la bronchite aiguë (14 %) et la bronchiolite aiguë (13 %) pour FLIXOTIDE 50 µg/dose
- l'asthme (66%) et la bronchite aiguë ou chronique (14 %) pour FLIXOTIDE 125 µg/dose
- l'asthme (55%) et la bronchite aiguë ou chronique (23 %) pour FLIXOTIDE 250 µg/dose
- l'asthme (36 %), la toux (28 %) et la bronchiolite aiguë (16 %) pour FLIXOTIDE DISKUS 100 µg/dose
- l'asthme (45%), la bronchite aiguë ou chronique (16 %) et d'autres maladies pulmonaires obstructives (13 %) pour FLIXOTIDE DISKUS 250 µg/dose
- l'asthme (50 %), d'autres maladies pulmonaires obstructives (33 %) pour FLIXOTIDE DISKUS 500 µg/dose.

## 6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 6.1. Service médical rendu

L'asthme persistant modéré à sévère est susceptible d'évoluer vers une altération de la qualité de vie et / ou un handicap.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Intérêt de santé publique :

Au vu des données disponibles et des alternatives thérapeutiques disponibles, ces spécialités ne présentent pas d'intérêt de santé publique.

Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par les spécialités FLIXOTIDE 50 µg/dose, 125 µg/dose et 250 µg/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé, et FLIXOTIDE DISKUS 100 µg/dose, 250 µg/dose et 500 µg/dose, poudre pour inhalation, **reste important** dans les indications de l'AMM.

### 6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de l'**asthme intermittent** requiert seulement la prise de bêta-2 agonistes de courte durée d'action 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 (bêta-2 agonistes de courte durée d'action inhalés à la demande) :

#### **Asthme léger :**

Traitement anti-inflammatoire quotidien par corticothérapie inhalée à faible dose. Le montélukast peut être utilisé en traitement additif à la corticothérapie inhalée lorsque celle-ci ne suffit pas à contrôler les symptômes d'asthme ou en monothérapie comme alternative aux corticoïdes inhalés à faibles doses chez les patients sans antécédent récent de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale, et dont l'incapacité à adhérer à un traitement par corticoïde inhalé est démontrée.

#### **Asthme modéré :**

- Augmentation de la dose de corticoïde inhalé afin de contrôler au mieux la composante inflammatoire
- Ou association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action, au montélukast ou à la théophylline à libération prolongée. Les bêta-2 agonistes de longue durée d'action ne doivent être prescrits que conjointement à la corticothérapie inhalée.

**Asthme sévère :**

Le traitement de fond nécessite le plus souvent l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée, de bronchodilatateurs d'action prolongée (bêta-2 agoniste de longue durée d'action, théophylline à libération prolongée, voir un anticholinergique), et d'une corticothérapie orale. Il faut à ce stade différencier les cures courtes de corticoïdes oraux (6 à 8 jours) et la corticothérapie orale continue qui ne doit jamais être poursuivie sans que le médecin ne procède à des tentatives régulières visant à en réduire le niveau ou à la supprimer. Le but de l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée et de bronchodilatateurs d'action prolongée est de retarder ou réduire au minimum le recours à une corticothérapie orale continue.

**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 dans les indications et posologies de l'AMM.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %