



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 juillet 2012

ALVESCO 80 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé
1 flacon de 60 doses avec valve doseuse avec embout buccal (CIP : 390 025-3)

ALVESCO 160 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé
1 flacon de 60 doses avec valve doseuse avec embout buccal (CIP : 390 029-9)

Laboratoire NYCOMED

ciclésonide

Code ATC : R03BA08 (Glucocorticoïdes)

Liste I

Date de l'AMM : 23 février 2009 (procédure de reconnaissance mutuelle ; pays rapporteur :
Grande Bretagne)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ciclésotide

1.2. Indication

« Traitement continu de l'asthme persistant chez l'adulte et l'adolescent (12 ans et plus) ».

1.3. Posologie

« Voie inhalée uniquement.

Posologie chez les adultes et les adolescents :

La dose recommandée d'ALVESCO est de 160 microgrammes une fois par jour, qui permet un contrôle de l'asthme chez la majorité des patients. Néanmoins, dans l'asthme sévère, une étude sur 12 semaines a montré une réduction de la fréquence des exacerbations avec une dose de 640 microgrammes par jour (320 microgrammes 2 fois par jour) mais sans que soit mis en évidence une amélioration sur la fonction pulmonaire (voir rubrique 5.1 du RCP). Chez certains patients, une dose réduite jusqu'à 80 microgrammes une fois par jour peut suffire pour le traitement d'entretien.

La prise d'ALVESCO se fera préférentiellement le soir mais elle est également possible le matin en fonction du cas clinique laissé à l'appréciation du médecin.

Lorsque l'asthme est contrôlé, il convient d'adapter la posologie à la dose minimale efficace assurant le contrôle des symptômes de l'asthme.

Les patients présentant un asthme sévère sont particulièrement sujets à la survenue de crise d'asthme aiguë. Ils devront être régulièrement suivis sur le plan clinique avec éventuellement une surveillance à l'aide d'explorations fonctionnelles respiratoires si besoin. L'augmentation de la consommation de bronchodilatateurs à action rapide pour soulager les symptômes d'asthme doit faire évoquer une déstabilisation de l'asthme. Les patients devront être informés qu'une consultation médicale est nécessaire s'ils n'obtiennent plus une amélioration suffisante de leur symptômes avec les bronchodilatateurs d'action rapide qu'ils utilisent habituellement ou s'ils doivent en augmenter la consommation quotidienne. Il conviendra alors de réévaluer la conduite thérapeutique et une augmentation du traitement anti-inflammatoire devra être envisagée (exemples: augmentation de la dose d'ALVESCO pendant une durée limitée (voir rubrique 5.1 du RCP) ou cure de corticothérapie orale). En cas de survenue d'exacerbations sévères, le traitement adapté conventionnel doit être instauré.

En cas de difficulté de synchronisation main/poumon pour utiliser le dispositif, ALVESCO peut être utilisé avec la chambre d'inhalation AeroChamber Plus.

L'utilisation d'ALVESCO n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans, en raison de l'insuffisance de données d'efficacité et de sécurité.

Patients âgés ou atteints d'insuffisance hépatique ou rénale :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients âgés ou en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

Instructions d'emploi/de manipulation :

Réservé à l'utilisation par inhalation.

Il convient d'expliquer au patient comment utiliser correctement l'inhalateur.

Lors de la première utilisation du dispositif ou s'il n'a pas été utilisé depuis plus d'une semaine, le dispositif sera amorcé en le déclenchant préalablement dans le vide. Il est inutile d'agiter le flacon avant l'utilisation car le produit se présente sous forme de solution.

L'inhalation devra être réalisée, de préférence, en position assise ou debout en tenant l'inhalateur en position verticale, le pouce étant placé sur la base de l'inhalateur, sous l'embout buccal.

Retirer le capuchon de l'embout buccal, placer l'inhalateur dans la bouche en enserrant l'embout buccal entre les lèvres et inspirer lentement et profondément tout en appuyant sur la partie supérieure de l'inhalateur.

Retirer l'inhalateur de la bouche en retenant sa respiration au minimum pendant 10 secondes ou jusqu'à ce que se manifeste une gêne respiratoire. Ne pas expirer dans le dispositif.

Puis, expirer lentement hors du dispositif et remettre le capuchon de l'embout buccal.

L'embout buccal doit être nettoyé avec du papier absorbant ou un chiffon sec une fois par semaine.

L'inhalateur ne doit ni être rincé à l'eau, ni plongé dans l'eau.

Pour des instructions détaillées, se référer à la notice dans la boîte ».

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2012)

R	: Système respiratoire
R03	: Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
R03B	: Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes pour inhalation
R03BA	: Glucocorticoïdes
R03BA08	: ciclesonide

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments strictement comparables

Ce sont les corticoïdes sous forme de solution ou de suspension pour inhalation indiqués dans le traitement continu de l'asthme persistant :

béclométasone:	BECLOJET 250 µg/dose BECLOMETASONE TEVA 50 et 250 µg/dose BECLOSPRAY 50 et 250 µg/dose BECOTIDE 250 µg/dose ECOBEC 250 µg/dose QVARSPRAY 100 µg/dose QVAR AUTOHALER 100 µg/dose
----------------	---

budénoside : -

fluticasone : FLIXOTIDE 50, 125 et 250 µg/dose

Toutes ces spécialités ont un SMR important.

2.2.2 Médicaments non strictement comparables

Ce sont les 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 100 et 200 µg/dose
 MIFLASONE 100 µg, 200 µg et 400 µg
 PROLAIR AUTOHALER 250 µg/dose (non commercialisé)

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

fluticasone : FLIXOTIDE DISKUS 50 (non commercialisé), 100, 250 et 500 µg/dose

mométasone : ASMANEX TWISTHALER 200 et 400 µg/dose

Toutes ces spécialités ont un SMR important.

2.3. **Médicaments à même visée thérapeutique**

Ce sont les 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 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé à l'appui de sa demande les données suivantes :

- trois études comparant le ciclesonide par rapport au budésonide :
 - l'étude M1-139¹ randomisée en double aveugle comparant le ciclesonide (320 µg/jour) versus le budésonide (800 µg/jour) chez des patients ayant un asthme persistant sévère traités pendant 12 semaines
 - l'étude FK1-114² randomisée en double aveugle ayant comparé le ciclesonide (320 µg/jour) versus le budésonide (400 µg/jour) chez des patients ayant un asthme persistant traités pendant 12 semaines.
 - l'étude M1-127, randomisée en double aveugle ayant comparé le ciclesonide (320 µg/jour) versus le budésonide (400 µg/jour) chez des patients ayant un asthme persistant traités pendant 24 semaines.
- six études comparant le ciclesonide par rapport à la fluticasone :
 - l'étude FK1 118³ randomisée en double aveugle ayant comparé le ciclesonide (160 µg/jour) versus la fluticasone (200 µg/jour) chez des patients ayant un asthme persistant traités pendant 12 semaines.
 - l'étude M1-128⁴ randomisée en double aveugle ayant comparé le ciclesonide (à 80 µg/jour et à 160 µg/jour) versus la fluticasone (200 µg/jour) chez des patients ayant un asthme persistant léger à modéré traités pendant 12 semaines.
 - l'étude M1-142⁵ randomisée en double aveugle ayant comparé le ciclesonide (80 µg/jour) versus la fluticasone (200 µg/jour) chez des patients ayant un asthme persistant léger à modéré traités pendant 24 semaines.
 - l'étude M1-122 randomisée en double aveugle ayant comparé le ciclesonide (320 µg/jour) versus la fluticasone (500 µg/jour) chez des patients ayant un asthme persistant traités pendant 12 semaines.
 - l'étude FK1-115 randomisée en double aveugle ayant comparé le ciclesonide (640 µg/jour) versus la fluticasone (1000 µg/jour) chez des patients ayant un asthme persistant modéré à sévère traités pendant 12 semaines.
 - l'étude FK1-117 randomisée en double aveugle ayant comparé le ciclesonide (640 µg/jour) versus la fluticasone (1000 µg/jour) chez des patients asthmatiques traités pendant 12 semaines.
- deux études ayant un objectif particulier
 - l'étude XRP-325⁶ randomisée en double aveugle ayant évalué l'efficacité de deux doses du ciclesonide (640 µg/jour et 1280 µg/jour) versus placebo pour réduire l'utilisation des corticoïdes oraux chez 161 patients dépendants aux corticoïdes administrés par voie orale et ayant un asthme persistant sévère traités pendant 12 semaines.
Cette étude ne sera pas décrite car elle a été réalisée versus placebo et à des dosages trop élevés par rapport à l'AMM.

¹ Vermeulen JH, Gyurkovits K, Rauer H, Engelstätter R. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma. *Respir Med* 2007;101(10):2182-91.

² Ukena D, Biberger C, Steinijs V et col. Ciclesonide is more effective than budesonide in the treatment of persistent asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20(5):562-70.

³ Buhl R, Vinkler I, Magyar P et col. Comparable efficacy of ciclesonide once daily versus fluticasone propionate twice daily in asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19(6):404-12.

⁴ Magnussen H, Hofman J, Staneta P et col. Similar efficacy of ciclesonide once daily versus fluticasone propionate twice daily in patients with persistent asthma. *J Asthma* 2007;44(7):555-63.

⁵ Dahl R, Engelstätter R, Trebas-Pietras E, Kuna P. A 24-week comparison of low-dose ciclesonide and fluticasone propionate in mild to moderate asthma. *Respir Med* 2010;104(8):1121-30.

⁶ Bateman E, Karpel J, Casale T, Wenzel S, Banerji D. Ciclesonide reduces the need for oral steroid use in adult patients with severe, persistent asthma. *Chest* 2006;129(5):1176-87.

- l'étude M1-140⁷ randomisée en double aveugle ayant comparé deux doses de ciclesonide (160 et 640 µg/jour) chez des patients ayant un asthme persistant sévère traités pendant 12 semaines.
- une revue Cochrane⁸ évaluant l'efficacité du ciclesonide versus placebo chez des enfants et des adultes asthmatiques (2008). Il ne sera pas tenu compte de cette analyse dans la mesure où elle compare le ciclesonide à un placebo.
- une revue Cochrane⁹ évaluant l'efficacité et la tolérance du ciclesonide versus la fluticasone, la bécloéthasone et le budésonide (2009).
- deux études de tolérance IT-101 (24 semaines) et XRP 3027 (12 mois).
- le dernier PSUR couvrant la période du 1^{er} septembre 2010 au 23 août 2011.
- le rapport 324 2005 rassemblant des données de tolérance.

3.1. Efficacité

➤ Etude M1-139

Etude (M1-139) randomisée en double aveugle ayant comparé le ciclesonide au budésonide chez 403 patients âgés de 12 à 17 ans ayant un asthme persistant sévère traités pendant 12 semaines.

Cette étude comportait une période de pré-inclusion d'une durée de 2 semaines pendant laquelle les patients étaient traités par budésonide 400 µg/jour et pouvaient prendre du salbutamol en traitement de secours.

Critères d'inclusion :

- antécédents d'asthme depuis au moins 6 mois,
- patients traités par budésonide (400 µg/jour) ou équivalent pendant au moins 4 semaines et ayant un VEMS compris entre 50 et 80% de la valeur théorique ou,
- patients traités par une dose de budésonide > 400 µg/jour ou ≤ 800 µg/jour ou équivalent pendant au moins 4 semaines et ayant un VEMS compris entre 60 et 85% de la valeur théorique.

Randomisation après la période de pré-inclusion si :

- VEMS compris entre 50 et 80% de la valeur théorique
- réversibilité de l'obstruction (Δ VEMS ≥ 15% par rapport à la valeur initiale après administration de salbutamol).

Traitements :

- ciclesonide : 320 µg 1 fois par jour
- budésonide : 800 µg 1 fois par jour

Critère de jugement principal : variation du VEMS après 12 semaines de traitement (seuil de non infériorité -150).

Co-critère de jugement principal : pourcentage de jours sans symptôme de l'asthme et sans utilisation de traitement de secours (auto-journal) (seuil de non infériorité -8%).

Critères testés de façon hiérarchique, conformément au protocole :

- VEMS : ciclesonide versus budésonide (non infériorité, analyse PP)

⁷ Bateman ED, Cheung D, Lapa e Silva J et col. Randomized comparison of ciclesonide 160 and 640 microg/day in severe asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21(3):489-98.

⁸ Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No. :CD006217. DOI : 10.1002/14651858.CD006217.pub2.

⁹ Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No. :CD007031. DOI :10.1002/14651858.CD007031.

- jours (en %) sans symptôme de l'asthme et sans utilisation de traitement de secours : ciclesonide versus budésonide (non infériorité, analyse PP)
- VEMS : ciclesonide versus budésonide (supériorité, analyse ITT)
- jours (en %) sans symptôme de l'asthme et sans utilisation de traitement de secours : ciclesonide versus budésonide (supériorité, analyse ITT)

Résultats :

Après 12 semaines de traitement, la variation moyenne du VEMS a été de + 518 mL dans le groupe ciclesonide versus + 533 mL dans le groupe budésonide ($p < 0,0001$). La non infériorité du ciclesonide par rapport au budésonide a été démontrée avec un IC95% de la différence entre les traitements égal à [-122 ; 91] dont la borne inférieure est supérieure au seuil de non infériorité de -150.

Le % médian de jours sans symptôme de l'asthme et sans utilisation de traitement de secours a été de 84% dans le groupe ciclesonide versus 85% dans le groupe budésonide. La borne inférieure de l'IC95% entre les deux traitements a été de -2,53%, supérieure au seuil de non infériorité de -8%.

Les tests de supériorité sur ces deux critères de jugement étaient non significatifs.

➤ **Etude FK1-114**

Etude (FK1-114) randomisée en double aveugle ayant comparé le ciclesonide (320 µg/jour) versus le budésonide (400 µg/jour) chez 399 patients ayant un asthme persistant âgés de 12 à 75 ans traités pendant 12 semaines.

Cette étude comportait une période de pré-inclusion pendant laquelle les patients ne prenaient pas de traitement hormis un traitement de secours pendant 1 à 4 semaines.

Critères d'inclusion :

- antécédents d'asthme depuis au moins 6 mois
- patients non traités ou traités pendant les 12 semaines précédant la période de pré-inclusion par corticoïdes inhalés, cromones, antagonistes des leucotriènes, inhibiteurs de la lipoxigénase ou théophylline. Si les patients étaient traités, le traitement devait être stable pendant les 4 semaines précédant l'inclusion.
- patients traités par corticoïde inhalé à une dose ≤ 500 µg/jour de dipropionate de beclométhasone ou équivalent pendant les 4 semaines précédant la période de pré-inclusion.
- VEMS compris entre 50 et 90% de la valeur théorique chez les patients non traités ou VEMS compris entre 80 et 100% chez les patients traités par corticoïdes à faibles dose (≤ 500 µg/jour de béclo mé t asone ou équivalent) seuls ou associés à d'autres traitements ou VEMS compris entre 50 et 100% chez les patients traités par théophylline, cromones, antagonistes des leucotriènes, inhibiteurs de la lipoxigénase, sans corticoïde associé.

Les patients présentant un VEMS (%) supérieur à ces limites pouvaient être inclus si leur rapport VEMS/CVF $\leq 0,7$.

Randomisation après la période de pré-inclusion si :

- VEMS compris entre 50 et 90% de la valeur théorique ou ratio VEMS/CVF $\leq 0,7$ si VEMS $> 90\%$,
- une diminution d'au moins 10% du VEMS entre la fin et le début de la période de pré-inclusion pour les patients prétraités par corticoïdes inhalés.
- une réversibilité de l'obstruction (Δ VEMS $\geq 15\%$ par rapport à la valeur initiale après administration de salbutamol) ou variation du DEP¹⁰ diurne $\geq 15\%$ durant au moins 3 jours sur les 7 derniers jours de la période de pré-inclusion.

Traitements :

¹⁰ DEP : Débit Expiratoire de Pointe

- ciclesonide : 320 µg 1 fois par jour
- budésonide : 400 µg 1 fois par jour

Critère de jugement principal : variation du VEMS après 12 semaines de traitement.
La non infériorité (seuil de non infériorité -0,20) puis la supériorité ont été testées.

Parmi les critères secondaires de jugement : CVF (seuil de non infériorité -0,20), DEP (seuil de non infériorité -25), score des symptômes de l'asthme, utilisation de traitement de secours...

Résultats :

La majorité des patients avaient un asthme persistant modéré¹¹.

Après 12 semaines de traitement, la variation moyenne du VEMS (critère principal) a été de 0,411 ± 0,035 L (p < 0,0001) dans le groupe ciclesonide versus 0,319 ± 0,035 mL (p < 0,0001) dans le groupe budésonide. La non infériorité du ciclesonide par rapport au budésonide a été démontrée avec un IC95% de la différence entre les traitements égal à [0,005 ; 0,180] dont la borne inférieure est supérieure au seuil de non infériorité de -0,20 (analyse PP).

Dans l'analyse en ITT, la supériorité du ciclesonide par rapport au budésonide a été démontrée avec un IC95% de la différence entre les traitements égal à [0,016 ; 0,174] dont la borne inférieure est supérieure à 0.

La variation moyenne de la CVF (critère secondaire) a été de 0,467 ± 0,041 L (p < 0,0001) dans le groupe ciclesonide versus 0,357 ± 0,042 L dans le groupe budésonide. La non infériorité du ciclesonide par rapport au budésonide a été démontrée avec un IC95% de la différence entre les traitements égal à [0,007 ; 0,213] dont la borne inférieure est supérieure au seuil de non infériorité de -0,20 (analyse PP). Dans l'analyse en ITT, la supériorité du ciclesonide par rapport au budésonide a été démontrée avec un IC95% de la différence entre les traitements égal à [0,008 ; 0,197] dont la borne inférieure est supérieure à 0.

La non infériorité a été démontrée sur le DEP (critère secondaire) mesuré par l'investigateur et le DEP du matin et du soir. La supériorité n'a pu être démontrée que pour le DEP mesuré par l'investigateur.

Pour les autres critères secondaires (score de symptômes de l'asthme, utilisation de traitement de secours), aucune différence significative n'a été observée entre les groupes.

➤ **Etude M1-127**

Etude (M1-127) randomisée en double aveugle ayant comparé le ciclesonide (320 µg/jour) versus le budésonide (400 µg/jour) chez 782 patients ayant un asthme persistant âgés de 12 à 75 ans traités pendant 24 semaines.

Cette étude comportait une période de pré-inclusion d'une durée de 4 semaines pendant laquelle les patients ne prenaient pas de traitement hormis du salbutamol.

Critères d'inclusion :

- antécédents d'asthme depuis au moins 6 mois
- patients traités par corticoïde inhalé (≤ 500 µg/jour de beclométhasone ou équivalent) pendant les 4 semaines précédant la période de pré-inclusion
- VEMS ≥ 80% de la valeur théorique

Randomisation après la période de pré-inclusion si :

- VEMS > 60% de la valeur théorique

¹¹ VEMS compris entre 60 et 80% de la valeur prédite

- diminution du VEMS d'au moins 10% entre la fin et le début de la période de pré-inclusion pour les patients prétraités par corticoïdes inhalés.
- un score de symptômes de l'asthme et/ou un nombre de bouffées de traitement de secours ≥ 2 au moment de la semaine précédant la randomisation
- une réversibilité de l'obstruction (Δ VEMS $\geq 15\%$ par rapport à la valeur initiale après administration de salbutamol) ou une variation du DEP diurne $\geq 15\%$ durant au moins 3 jours sur les 7 derniers jours de la période de pré-inclusion.

Traitements :

- cyclésonide : 320 μ g 1 fois par jour
- budésonide : 200 μ g 2 fois par jour (matin et soir) pendant les 4 premières semaines puis 400 μ g/ 1 fois par jour (le soir)

Critère de jugement principal : variation du VEMS après 24 semaines de traitement.

La non infériorité a été testée sur ce critère (seuil de non infériorité : -0,200). Si elle était démontrée, il était prévu au protocole de tester la supériorité sur ce critère.

Résultats :

Après 24 semaines de traitement, la non infériorité du cyclésonide par rapport au budésonide a été démontrée avec un IC95% de la différence entre les traitements égal à [-0,057 ; 0,085] dont la borne inférieure est supérieure au seuil de non infériorité de -0,20 L (analyse PP). La différence observée entre les deux traitements a été de 0,014 \pm 0,036 L.

La supériorité du cyclésonide par rapport au budésonide n'a pas été démontrée.

➤ **Etude FK1-118**

Etude (FK1-118) randomisée en double aveugle ayant comparé le cyclésonide (160 μ g/jour) versus la fluticasone (200 μ g/jour) chez 529 patients ayant un asthme persistant âgés de 12 à 75 ans traités pendant 12 semaines.

Cette étude comportait une période de pré-inclusion d'une durée de 1 à 4 semaines pendant laquelle les patients ne prenaient pas de traitement hormis du salbutamol.

Critères d'inclusion :

- antécédents d'asthme depuis au moins 6 mois
- patients traités par corticoïde inhalé (≤ 500 μ g/jour de beclométhasone ou équivalent) pendant les 4 semaines précédant la période de pré-inclusion
- VEMS compris entre 80% et 100% de la valeur théorique

Randomisation après la période de pré-inclusion si :

- VEMS $\geq 50\%$ et $\leq 90\%$ de la valeur théorique
- diminution du VEMS d'au moins 10% entre la fin et le début de la période de pré-inclusion pour les patients prétraités par corticoïdes inhalés
- une réversibilité de l'obstruction (Δ VEMS $\geq 15\%$ par rapport à la valeur initiale après administration de salbutamol) ou une variation du DEP diurne $\geq 15\%$ durant au moins 3 jours sur les 7 derniers jours de la période de pré-inclusion.

Traitements :

- cyclésonide : 160 μ g 1 fois par jour
- fluticasone : 100 μ g 2 fois par jour

Critère de jugement principal : variation du VEMS après 12 semaines de traitement (seuil de non infériorité -0,200)

Co-critères principaux : variation de la CVF (seuil de non infériorité -0,200), du DEP du matin (seuil de non infériorité -25)

Si la non infériorité était démontrée sur le critère principal, il était prévu au protocole de tester la non infériorité sur les co-critères principaux, la CVF puis le DEP du matin. Si la non infériorité sur ces 3 critères était démontrée, un test de supériorité était prévu au protocole sur le critère de la variation du VEMS.

Résultats :

La variation du VEMS après 12 semaines de traitement a été de $+ 0,506 \pm 0,032$ L dans le groupe cyclésonide ($p < 0,0001$) versus $+ 0,536 \pm 0,032$ L dans le groupe fluticasone ($p < 0,0001$). La non infériorité du cyclésonide par rapport à la fluticasone a été démontrée avec un IC95% de la différence entre les traitements égal à $[-0,113 ; 0,053]$ dont la borne inférieure est supérieure au seuil de non infériorité de $-0,200$.

La non infériorité du cyclésonide par rapport à la fluticasone a été démontrée pour les deux co-critères de jugement principaux :

- variation de la CVF : borne inférieure de l'IC95% de la différence entre les traitements ($-0,082$ L) supérieure au seuil de non infériorité de $-0,200$.
- variation du DEP du matin : borne inférieure de l'IC95% de la différence entre les traitements (-18 L/min) supérieure au seuil de non infériorité de -25 .

La supériorité du cyclésonide par rapport à la fluticasone n'a pas été démontrée sur le VEMS.

➤ **Etude M1-128**

Etude (M1-128) randomisée en double aveugle ayant comparé le cyclésonide (à $80 \mu\text{g}/\text{jour}$ et à $160 \mu\text{g}/\text{jour}$) versus la fluticasone ($200 \mu\text{g}/\text{jour}$) chez 808 patients ayant un asthme persistant léger à modéré âgés de plus de 12 ans traités pendant 12 semaines.

Cette étude comportait une période de pré-inclusion d'une durée de 1 à 4 semaines pendant laquelle les patients ne prenaient pas de traitement hormis du salbutamol.

Critères d'inclusion :

- antécédents d'asthme depuis au moins 6 mois
- patients présentant un des trois critères suivants :
 - VEMS compris entre 61% et 90% de la valeur théorique chez les patients prenant un traitement de secours uniquement,
 - VEMS compris entre 81% et 105% de la valeur théorique chez les patients traités par corticoïdes inhalés à une dose maximale de $250 \mu\text{g}/\text{jour}$ de fluticasone ou équivalent,
 - VEMS compris entre 61% et 105% de la valeur théorique chez les patients traités par des médicaments de l'asthme autres que des corticoïdes inhalés.

Randomisation après la période de pré-inclusion si :

- VEMS compris entre 61% et 90% de la valeur théorique
- un score de symptômes diurnes ou nocturnes ou un recours au traitement de secours selon des critères prédéfinis
- réversibilité de l'obstruction ($\Delta\text{VEMS} \geq 15\%$ par rapport à la valeur initiale après administration de salbutamol) ou équivalent

Traitements :

- cyclésonide : $80 \mu\text{g}$ 1 fois par jour (le soir)
- cyclésonide : $160 \mu\text{g}$ 1 fois par jour (le soir)
- fluticasone : $100 \mu\text{g}$ 2 fois par jour (le matin et le soir)

Critère de jugement principal : variation du VEMS après 12 semaines de traitement (seuil de non infériorité – $0,200$)

Co-critère principal : score des symptômes nocturnes de l'asthme (seuil de non infériorité $0,15$)

Critère de jugement secondaire : variation du DEP du matin (seuil de non infériorité - 25)

Critères et différents groupes de traitement testés de façon hiérarchique :

- VEMS : ciclesonide 160 µg/jour versus fluticasone 100 µg 2 fois par jour (non infériorité)
- score des symptômes nocturnes : ciclesonide 160 µg/jour versus fluticasone 100 µg 2 fois par jour (non infériorité)
- VEMS : ciclesonide 80 µg/jour versus fluticasone 100 µg 2 fois par jour (non infériorité)
- score des symptômes nocturnes : ciclesonide 80 µg/jour versus fluticasone 100 µg 2 fois par jour (non infériorité)
- DEP du matin : ciclesonide 160 µg/jour versus fluticasone 100 µg 2 fois par jour (non infériorité)
- DEP du matin : ciclesonide 80 µg/jour versus fluticasone 100 µg 2 fois par jour (non infériorité)

Résultats :

La variation du VEMS après 12 semaines de traitement a été de $+ 0,392 \pm 0,035$ L dans le groupe ciclesonide 160 µg ($p < 0,0001$) versus $+ 0,467 \pm 0,036$ L dans le groupe fluticasone ($p < 0,0001$). La non infériorité du ciclesonide 160 µg par rapport à la fluticasone a été démontrée sur le VEMS avec un IC95% de la différence entre les traitements égal à $[-0,171 ; 0,019]$ dont la borne inférieure est supérieure au seuil de non infériorité de $-0,200$.

La variation du VEMS après 12 semaines de traitement a été de $+ 0,439 \pm 0,034$ L dans le groupe ciclesonide 80 µg ($p < 0,0001$) versus $+ 0,467 \pm 0,036$ L dans le groupe fluticasone ($p < 0,0001$). La non infériorité du ciclesonide 80 µg par rapport à la fluticasone a été démontrée sur le VEMS avec un IC95% de la différence entre les traitements égal à $[-0,123 ; 0,067]$ dont la borne inférieure est supérieure au seuil de non infériorité de $-0,200$.

La non infériorité du ciclesonide 160 µg et 80 µg par rapport à la fluticasone a été démontrée sur le score des symptômes nocturnes.

La non infériorité du ciclesonide 160 µg par rapport à la fluticasone a été démontrée sur le DEP du matin. Elle n'a pas été démontrée sur ce critère pour le ciclesonide 80 µg.

➤ **Etude M1-142**

Etude (M1-142) randomisée en double aveugle ayant comparé le ciclesonide (80 µg/jour) versus la fluticasone (200 µg/jour) chez 480 patients ayant un asthme persistant léger à modéré âgés de 12 à 75 ans traités pendant 24 semaines.

Cette étude comportait une période de pré-inclusion d'une durée de 2 à 4 semaines pendant laquelle les patients ne prenaient pas de traitement hormis du salbutamol.

Critères d'inclusion :

- antécédents d'asthme depuis au moins 6 mois
- patients traités par corticoïdes inhalés à la dose maximale de 250 µg/jour de fluticasone ou équivalent pendant les 4 dernières semaines précédant la période de pré-inclusion.
- VEMS compris entre 80 et 105% de la valeur théorique

Randomisation après la période de pré-inclusion si :

- VEMS compris entre 61 et 90% de la valeur théorique
- une diminution du VEMS d'au moins 10% entre la fin et le début de la période de pré-inclusion pour les patients prétraités par corticoïdes inhalés
- une réversibilité de l'obstruction (Δ VEMS $\geq 12\%$ ou au moins 200 mL par rapport à la valeur initiale après administration de salbutamol)
- Ne pouvaient pas être randomisés les patients ayant un score de symptômes diurne ≥ 3 durant plus de 3 jours ou des symptômes nocturnes sur plus de 2 nuits durant les 7 jours précédant la randomisation.

Traitements :

- ciclesonide : 80 µg 1 fois par jour (le soir)
- fluticasone : 100 µg 2 fois par jour

Critère de jugement principal : variation du VEMS après 24 semaines de traitement.

La non infériorité a été testée sur ce critère (seuil de non infériorité : -0,200).

Résultats : La variation du VEMS après 24 semaines de traitement a été de + 0,462 L dans le groupe ciclesonide versus + 0,521 L dans le groupe fluticasone. La non infériorité du ciclesonide par rapport à la fluticasone a été démontrée avec un IC95% de la différence entre les traitements égal à [-0,138 ; 0,019] dont la borne inférieure est supérieure au seuil de non infériorité de -0,200.

➤ **Etude M1-122**

Etude (M1-122) randomisée en double aveugle ayant comparé le ciclesonide (320 µg/jour) versus la fluticasone (500 µg/jour) chez 598 patients ayant un asthme persistant âgés de 12 à 75 ans traités pendant 12 semaines.

Cette étude comportait une période de pré-inclusion d'une durée de 2 semaines pendant laquelle les patients pouvaient continuer de prendre leur traitement par corticoïdes inhalés à la même dose qu'auparavant et leur traitement de secours.

Critères d'inclusion :

- antécédents d'asthme depuis au moins 6 mois
- patients traités par corticoïdes inhalés à dose stable (béclométasone ou flunisolide 750 à 1000 µg/jour, budésonide 800 µg/jour, ou fluticasone 500 µg/jour ou équivalent) pendant les 4 semaines précédant la période de pré-inclusion
- VEMS > 70% de la valeur théorique

Randomisation après la période de pré-inclusion si :

- VEMS > 70% de la valeur théorique
- une réversibilité de l'obstruction (Δ VEMS \geq 12% ou une augmentation d'au moins 0,2 L par rapport à la valeur initiale après administration de salbutamol) ou équivalent
- un score de symptômes diurnes et nocturnes \geq 4 et/ou un recours au traitement de secours \geq 4 bouffées pendant la période de pré-inclusion
- un asthme stable pendant la période de pré-inclusion selon des critères prédéfinis.

Traitements :

- ciclesonide : 320 µg 1 fois par jour (le matin ou le soir)
- fluticasone : 250 µg 2 fois par jour (le matin et le soir)

Critère de jugement principal : variation du VEMS après 12 semaines de traitement

La non infériorité a été testée sur ce critère (seuil de non infériorité : -0,200).

Parmi les critères secondaires de jugement : variation de la CVF (seuil de non infériorité : -0,200), du DEP du matin et du soir (seuil de non infériorité : -25)...

Résultats : La variation du VEMS après 12 semaines de traitement a été de + 84 mL dans le groupe fluticasone (p = 0,0015). Cette augmentation n'a pas été significative pour les groupes ciclesonide administré le matin et ciclesonide administré le soir.

La non infériorité du ciclesonide administré le soir par rapport à la fluticasone a été démontrée avec un IC95% de la différence entre les traitements égal à [-0,146 ; 0,003] dont la borne inférieure est supérieure au seuil de non infériorité de -0,200.

La non infériorité du cyclésonide administré le matin par rapport à la fluticasone a été démontrée avec un IC95% de la différence entre les traitements égal à [-0,130 ; 0,016] dont la borne inférieure est supérieure au seuil de non infériorité de -0,200.

La non infériorité du cyclésonide administré le soir par rapport au cyclésonide administré le matin a été démontrée avec un IC95% de la différence entre les traitements égal à [-0,090 ; 0,060] dont la borne inférieure est supérieure au seuil de non infériorité de -0,200.

Sur les critères secondaires (CVF, DEP du matin et du soir), la non infériorité du cyclésonide administré le matin et le soir par rapport à la fluticasone a été démontrée. De même, la non infériorité du cyclésonide administré le soir par rapport au cyclésonide administré le matin a été démontrée.

➤ **Etude FK1-115**

Etude (FK1-115) randomisée en double aveugle ayant comparé le cyclésonide (640 µg/jour) versus la fluticasone (1000 µg/jour) chez 680 patients ayant un asthme persistant modéré à sévère âgés de 12 à 75 ans traités pendant 12 semaines.

Cette étude comportait une période de pré-inclusion d'une durée de 1 à 2 semaines pendant laquelle les patients étaient traités par la fluticasone (250 µg 2 fois par jour).

Critères d'inclusion :

- antécédents d'asthme depuis au moins 6 mois
- patients traités par corticoïdes inhalés à dose stable (béclométasone ou flunisolide ou triamcinolone 800 à 2000 µg/jour ou budésonide 800 à 1600 µg/jour, ou fluticasone 500 à 1000 µg/jour ou équivalent) pendant les 4 semaines précédant la période de pré-inclusion
- VEMS \leq 75% ou \leq 90% de la valeur théorique en fonction de la dose du corticoïde inhalé.

Randomisation après la période de pré-inclusion si :

- score de symptômes \geq 4 ou utilisation de \geq 8 doses du traitement de secours durant les 4 jours précédant la randomisation
- VEMS \leq 70% de la valeur théorique ou VEMS/CVF \leq 0,7 si VEMS $>$ 70%
- réversibilité de l'obstruction (Δ VEMS \geq 12% ou au moins 200 mL par rapport à la valeur initiale après administration de salbutamol) ou variation du DEP diurne \geq 15% durant au moins 3 jours sur les 7 derniers jours de la période de pré-inclusion.

Traitements :

- cyclésonide : 320 µg 2 fois par jour (le matin et le soir)
- fluticasone : 500 µg 2 fois par jour (le matin et le soir)

Critère de jugement principal : variation du VEMS après 12 semaines de traitement (seuil de non infériorité – 0,200)

Co-critère principal : variation du rapport cortisol libre urinaire/créatinine urinaire entre la visite de randomisation et la dernière visite

Critères testés de façon hiérarchique :

- VEMS : cyclésonide versus fluticasone (non infériorité, analyse PP)
- variation du rapport cortisol libre urinaire/créatinine urinaire : cyclésonide versus fluticasone (supériorité, analyse ITT)
- VEMS : cyclésonide versus fluticasone (supériorité, analyse ITT)

Résultats : La variation du VEMS après 12 semaines de traitement a été de + 0,149 L dans le groupe cyclésonide versus + 0,251 L dans le groupe fluticasone ($p < 0,0001$).

La non infériorité du cyclésonide par rapport à la fluticasone a été démontrée avec un IC95% de la différence entre les traitements égal à [-0,160 ; -0,042] dont la borne inférieure est supérieure au seuil de non infériorité de -0,200.

La supériorité du cyclésonide versus la fluticasone n'a pas été démontrée sur la variation du rapport cortisol libre urinaire/créatinine urinaire.

➤ **Etude FK1-117**

Etude (FK1-117) randomisée en double aveugle ayant comparé le cyclésonide (640 µg/jour) versus la fluticasone (1000 µg/jour) chez 623 patients asthmatiques âgés de 12 à 75 ans traités pendant 12 semaines.

Cette étude comportait une période de pré-inclusion d'une durée de 2 semaines pendant laquelle les patients continuaient de prendre leur traitement par corticoïdes inhalés.

Critères d'inclusion :

- antécédents d'asthme depuis au moins 6 mois
- patients traités par corticoïdes inhalés (béclométasone ou flunisolide ou triamcinolone 750 à 2000 µg/jour ou budésonide 800 à 1600 µg/jour, ou fluticasone 500 à 1000 µg/jour ou équivalent) pendant les 4 semaines précédant la période de pré-inclusion
- VEMS $\geq 50\%$ et $< 80\%$ ou $\geq 80\%$ de la valeur théorique en fonction de la dose de corticoïde inhalé.

Randomisation après la période de pré-inclusion si :

- VEMS $\geq 50\%$ et $< 80\%$ ou $\geq 80\%$ de la valeur théorique en fonction de la dose de corticoïde inhalé.
- réversibilité de l'obstruction (Δ VEMS $\geq 12\%$ ou au moins 200 mL par rapport à la valeur initiale après administration de salbutamol) ou variation du DEP diurne $\geq 15\%$ sur au moins 3 jours dans une période de 7 jours.
- score de symptômes ≥ 4 ou utilisation de ≥ 8 doses du traitement de secours durant les 4 jours précédant la randomisation pour les patients traités par béclométasone ou flunisolide ou triamcinolone (750 à 1000 µg/jour) ou budésonide (< 1000 µg/jour), ou fluticasone (500 µg/jour).

Traitements :

- cyclésonide 320 µg 2 fois par jour (le matin et le soir)
- fluticasone 500 µg 2 fois par jour (le matin et le soir)

Critère de jugement principal : variation du VEMS après 12 semaines de traitement (seuil de non infériorité - 0,200)

Co-critère principal : variation du rapport cortisol libre urinaire/créatinine urinaire entre la visite de randomisation et la visite à 12 semaines ou la dernière visite.

Parmi les critères de jugement secondaires : variation de la CVF (seuil de non infériorité - 0,200), du DEP (seuil de non infériorité -25).

Critères testés de façon hiérarchique :

- VEMS : cyclésonide versus fluticasone (non infériorité, analyse PP)
- Cortisol libre urinaire : cyclésonide versus fluticasone (supériorité, analyse ITT)

Résultats : La variation du VEMS après 12 semaines de traitement a été de + 0,173 L dans le groupe cyclésonide versus + 0,221 L dans le groupe fluticasone ($p < 0,0001$).

La non infériorité du ciclesonide par rapport à la fluticasone a été démontrée avec un IC95% de la différence entre les traitements égal à [-0,119 ; 0,023] dont la borne inférieure est supérieure au seuil de non infériorité de -0,200.

La supériorité du ciclesonide versus la fluticasone n'a pas été démontrée sur la variation du rapport cortisol libre urinaire/créatinine urinaire.

La non infériorité a été démontrée sur les critères secondaires CVF, DEP du matin et DEP du soir.

Sur les critères tels que symptômes de l'asthme, utilisation de traitement de secours, jours sans symptômes, jours sans traitement de secours, jours avec contrôles de l'asthme pour lesquels aucun seuil de non infériorité n'avait été défini, aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement.

➤ **Etude M1-140**¹²

Etude (M1-140) randomisée en double aveugle ayant comparé deux doses de ciclesonide (160 et 640 µg/jour) chez 680 patients ayant un asthme persistant sévère âgés de 12 à 75 ans traités pendant 12 semaines.

Cette étude comportait une période de pré-inclusion d'une durée de 2 à 4 semaines pendant laquelle les patients étaient traités par fluticasone (250 µg 2 fois par jour).

Critères d'inclusion :

- antécédents d'asthme depuis au moins 6 mois
- VEMS \leq 70% de la valeur théorique chez les patients prétraités par une dose constante de 500 µg/jour de fluticasone ou équivalent pendant les 4 semaines précédant la période de pré-inclusion
- VEMS \leq 90% de la valeur théorique chez les patients prétraités par une dose constante > 500 à 1000 µg/jour de fluticasone ou équivalent pendant les 4 semaines précédant la période de pré-inclusion

Randomisation après la période de pré-inclusion si :

- VEMS \leq 70% de la valeur théorique
- une réversibilité de l'obstruction (Δ VEMS \geq 15% par rapport à la valeur initiale après administration de salbutamol) ou une variation du DEP diurne \geq 15% durant au moins 3 jours sur les 7 derniers jours de la période de pré-inclusion.
- un score de symptômes diurnes et nocturnes \geq 4 ou un recours au traitement de secours \geq 8 bouffées pendant les 4 derniers jours précédant la période de randomisation.

Traitements :

- ciclesonide 160 µg 1 fois par jour (le matin)
- ciclesonide 640 µg 2 fois par jour (le matin et le soir)

Critère de jugement principal : temps jusqu'à la survenue d'une première exacerbation

Co-critère principal : variation du VEMS après 12 semaines de traitement

Critères secondaires de jugement : DEP du matin, utilisation de traitement de secours, score des symptômes de l'asthme, score global de l'échelle AQLQ(S)¹³, % de jours avec contrôle de l'asthme

La supériorité du ciclesonide 640 µg/jour versus le ciclesonide 160 µg/jour a été testée sur le temps jusqu'à la première exacerbation. Si elle était démontrée, il était prévu au protocole de tester la supériorité sur le VEMS puis si celle-ci était démontrée, de la tester sur les critères secondaires (analyse ITT).

¹² Cette étude est décrite dans le RCP.

¹³ AQLQ(S) : Asthma Quality of Life Questionnaire

Résultats :

La supériorité du ciclesonide 640 µg/jour versus ciclesonide 160 µg/jour a été démontrée sur le temps jusqu'à la survenue d'une première exacerbation ($p = 0,0134$).

Le nombre de patients ayant eu une exacerbation s'élève à 43 patients (12,7%) dans le groupe ciclesonide 160 µg/jour et de 23 patients (6,7%) dans le groupe ciclesonide 640 µg/jour.

La supériorité du ciclesonide 640 µg/jour versus ciclesonide 160 µg/jour n'a pas été démontrée sur le VEMS ($p = 0,0638$).

➤ **Revue Cochrane⁹ (2009)**

L'objectif de cette revue était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du ciclesonide versus la fluticasone, la béclo méthasone et le budésonide dans le traitement de l'asthme (selon des doses ration 1 :1 et 1 :2).

Les 21 études incluses dans cette revue ont été des études randomisées rassemblant au total 7 243 patients dont 1 664 enfants. Trois études ont été réalisées en ouvert, les autres en double aveugle.

Les critères principaux de jugement étaient les exacerbations nécessitant des corticoïdes par voie orale et la variation du VEMS et du DEP. L'évaluation des effets indésirables et notamment des candidoses constituait un critère de jugement secondaire.

Une recherche exhaustive des données a été réalisée. Des tests d'hétérogénéité ont été réalisés.

Selon les auteurs, les résultats obtenus ont montré que des doses similaires de ciclesonide et de béclo méthasone/budésonide donnent des résultats similaires sur le critère du DEP.

Les résultats sur le VEMS étaient contradictoires.

En termes de tolérance, il a été observé moins de candidoses avec le ciclesonide qu'avec la fluticasone à des doses similaires (RR = 0,24, IC95% [0,10 ; 0,58]).

3.2. Tolérance

➤ **PSUR**

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1^{er} septembre 2010 au 23 août 2011 pendant laquelle un total de 1 267 cas médicalement confirmés correspondant à 2 093 effets indésirables notifiés avec le ciclesonide a été rapporté.

Parmi ces 1 267 cas, 149 effets indésirables graves inattendus et 992 effets indésirables non graves inattendus ont été rapportés. De plus, 970 cas (non médicalement confirmés) ont été rapportés.

Il n'a pas été identifié de nouveaux problèmes de sécurité.

Aucun décès n'a été observé.

➤ **Rapport 324 2005**

Le laboratoire a fourni le rapport 324 2005 datant du 6 décembre 2005 qui rassemble les données de tolérance de 42 études sur le ciclesonide. Au total, 14 066 patients ayant un asthme persistant léger à modéré ont été inclus. Parmi eux, 9162 patients recevaient du ciclesonide, 975 un placebo, et 4663 un comparateur actif.

La nature des événements indésirables survenant à une fréquence $\geq 2\%$ dans l'un des groupes de traitement est résumée dans le tableau suivant :

Tableau 1 :

	Patients traités par ciclésone n=9 162 années patient=3 239			Patients traités par placebo n=975 années patient=150			Patients traités par comparateur n=4 663 années patient=1 696		
	n	%	N	n	%	N	n	%	N
Infections et infestations	1 856	20,3	2 617	144	14,8	163	1 064	22,8	1 543
Bronchite	227	2,5	258	9	0,9	9	125	2,7	151
Grippe	253	2,8	274	21	2,2	21	157	3,4	175
Rhinopharyngite	781	8,5	948	55	5,6	63	442	9,5	526
Candidose buccale	57	0,6	65	4	0,4	4	125	2,7	156
Sinusite	325	3,5	408	15	1,5	16	176	3,8	200
Infection des voies aériennes supérieures	526	5,7	664	48	4,9	50	189	6,2	335
Troubles musculosquelet-tiques et du tissu conjonctif	177	1,9	210	15	1,5	16	96	2,1	117
Douleur dorsale	117	1,9	210	15	1,5	16	96	2,1	117
Affections du système nerveux	475	5,2	784	77	7,9	127	239	5,1	405
Céphalées	475	5,2	784	77	7,9	127	239	5,1	405
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	1 185	12,9	1 441	188	19,3	213	571	12,2	711
Asthme	745	8,1	852	148	15,2	154	283	6,1	326
Toux	175	1,9	186	21	2,2	21	91	2,0	108
Dysphonie	119	1,3	126	6	0,6	6	119	2,6	121
Douleur pharyngée/laryngée	249	2,7	277	28	2,9	32	131	2,8	156
Total des événements de fréquence ≥2%	2 916	31,8	5 052	343	35,2	519	1 530	32,8	2 776

➤ **Etude IT-101**

Etude (IT-101) randomisée en double aveugle ayant comparé le ciclésone (640 µg/jour) versus la fluticasone (1000 µg/jour) chez 503 patients ayant un asthme persistant modéré à sévère âgés de 18 à 75 ans pendant 24 semaines.

Cette étude comportait une période de pré-inclusion d'une durée de 2 semaines pendant laquelle les patients ont continué leur traitement par corticoïde inhalé et beta-2 stimulants.

Critères d'inclusion :

- antécédents d'asthme depuis au moins 6 mois
- patients traités par corticoïde inhalé (béclométhasone ou équivalent) et beta-2 stimulants longue durée d'action à dose constante depuis au moins 8 semaines.
- VEMS ≥ 80% de la valeur théorique
- symptômes ≤ 1 fois par semaine
- symptômes nocturnes ≤ 2 fois par mois
- utilisation occasionnelle de beta-agonistes de courte durée d'action

Randomisation après la période de pré-inclusion si :

- VEMS \geq 80% de la valeur théorique
- un score de symptômes diurnes et nocturnes \leq 4 durant la période de pré-inclusion
- réversibilité de l'obstruction (Δ VEMS \geq 12% et Δ VEMS \geq 200 mL par rapport à la valeur initiale après administration de salbutamol) ou une variation du DEP diurne \geq 15% durant au moins 3 jours consécutifs sur une période de 7 jours au cours des 5 dernières années avant la période de pré-inclusion

Traitements :

- ciclesonide 320 μ g 2 fois par jour (le matin et le soir)
- fluticasone 500 μ g 2 fois par jour (le matin et le soir)

Critère de jugement principal : proportion de patients ayant des effets indésirables locaux oropharyngés (candidoses, et/ou dysphonies) survenant lors du traitement.

Critères secondaires de jugement :

- score global du questionnaire ICQ (*Inhalative Corticosteroids Questionnaire*) évaluant les effets indésirables des corticoïdes inhalés
- proportion de patients ayant des effets indésirables locaux oropharyngés (candidoses, et/ou dysphonies) survenant lors du traitement aux visites T24, T20, T16, T12, T8 et T4.

La supériorité du ciclesonide 640 μ g/jour versus la fluticasone 1000 μ g/jour a été testée sur le critère principal. Si elle était démontrée, il était prévu au protocole de tester la supériorité sur le score ICQ puis si celle-ci était démontrée, de la tester sur le critère «proportion de patients ayant des effets indésirables locaux oropharyngés (candidoses, et/ou dysphonies) survenant lors du traitement aux visites T24, T20, T16, T12, T8 et T4 » (analyse ITT).

Résultats :

Il a été observé 17 cas de dysphonies chez 16 patients (6,2%) dans le groupe ciclesonide et 16 cas chez 15 patients (6,1%) dans le groupe fluticasone.

Il a été observé 9 cas de candidoses chez 8 patients (3,1%) dans le groupe ciclesonide et 22 cas chez 19 patients (7,8%) dans le groupe fluticasone.

Au total, il a été observé 26 cas d'effets indésirables locaux oropharyngés chez 21 patients (8,1%) dans le groupe ciclesonide et 38 cas chez 31 patients (12,7%) dans le groupe fluticasone.

La supériorité du ciclesonide 640 μ g/jour versus la fluticasone 1000 μ g/jour n'a pas été démontrée sur le critère principal, la proportion de patients ayant des effets indésirables locaux oropharyngés (candidoses, et/ou dysphonies).

➤ **Etude XRP-3027¹⁴**

Etude (XRP-3027) randomisée en double aveugle ayant comparé le ciclesonide (640 μ g/jour) versus la bécloéthasone (640 μ g/jour) chez 1568 patients ayant un asthme persistant modéré à sévère âgés de plus de 18 ans pendant 12 mois.

Cette étude comportait une période de pré-inclusion d'une durée de 1 à 14 jours.

Critères d'inclusion :

- antécédents d'asthme persistant modéré à sévère depuis au moins 2 mois
- VEMS \geq 40% et \leq 85% de la valeur théorique au moment de la pré-inclusion
- utilisation de corticoïdes inhalés pendant au moins 1 mois avant la pré-inclusion
- ne pas être fumeur depuis au moins 1 an (et $<$ 10 paquets/an)

¹⁴ Cette étude a été prise en compte dans le rapport 324 2005.

Traitements :

- ciclesonide 320 µg 2 fois par jour (le matin et le soir)
- bécloéthasone 320 µg 2 fois par jour (le matin et le soir)

Critère de jugement principal :

- l'opacification du cristallin évalué par une lampe à fente, selon la classification LOCS III (*Lens Opacities Classification System III*). Evénements se produisant au cours des 12 mois (durée de l'étude).

La non infériorité a été testée sur ce critère selon une approche choisie a priori unilatérale (intervalle de confiance à 97,5%, population ITT modifiée).

Résultats :

Le risque relatif d'événements de classe I a été de 0,94 ($p < 0,0001$).

La non infériorité du ciclesonide par rapport à la bécloéthasone a été démontrée avec un IC95% de la différence entre les traitements égal à [0,820 ; 1,077] dont la borne supérieure (1,077) est inférieure au seuil de non infériorité de 1,333.

Les conclusions de cette étude sont à interpréter avec prudence car 85% des patients inclus ont été inclus aux Etats-Unis, les 15% restants en Pologne ou en Afrique du sud, pays où les modalités de prise en charge de l'asthme sont très différentes de la France.

3.3. Autres données

ALVESCO fait l'objet :

- d'un plan de gestion des risques dont l'objectif est de suivre la pharmacovigilance du ciclesonide en routine,
- d'une étude complémentaire demandée à l'issue de la reconnaissance mutuelle dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité de trois doses de ciclesonide (160, 320, et 640 microgrammes/jour) chez des patients ayant un asthme modéré à sévère traités pendant 1 an. Le rapport d'étude devrait être disponible fin 2014.

3.4. Conclusion

Dans l'ensemble des études, le ciclesonide a montré sa non infériorité par rapport au budésonide et à la fluticasone.

Il est à noter que la posologie évaluée dans ces études varie de 80 µg à 640 µg en une à deux prises par jour alors que l'AMM précise que la dose recommandée d'ALVESCO est de 160 microgrammes une fois par jour, ce qui permet un contrôle de l'asthme chez la majorité des patients. Néanmoins, dans l'asthme sévère, une étude sur 12 semaines a montré une réduction de la fréquence des exacerbations avec une dose de 640 microgrammes par jour (320 microgrammes 2 fois par jour) mais sans que soit mis en évidence une amélioration sur la fonction pulmonaire (voir rubrique 5.1 du RCP). Chez certains patients, une dose réduite jusqu'à 80 microgrammes une fois par jour peut suffire pour le traitement d'entretien.

Les études ne démontrent pas de supériorité d'ALVESCO par rapport aux autres corticoïdes inhalés.

Le profil de tolérance d'ALVESCO est similaire à celui des autres corticoïdes inhalés.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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.

Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention dans le traitement continu de l'asthme persistant chez l'adulte et l'adolescent âgé de plus de 12 ans.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ALVESCO 80 et 160 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé est **important**.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ALVESCO 80 µg/dose et 160 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) par rapport aux autres corticoïdes inhalés indiqués dans le traitement de l'asthme persistant.

4.3. 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.

4.4. Population cible

La population cible d'ALVESCO est définie par les patients âgés de 12 ans et plus ayant un asthme persistant.

Selon une enquête épidémiologique française¹⁵, la prévalence de l'asthme en France est estimée à 6,7 %, ce qui, rapporté à la population française (INED 2012) représente environ 4,36 millions de patients.

La prévalence de l'asthme est de 6,2 % chez les moins de 5 ans, 8,7 % chez les 5-9 ans et 6,1 % chez les 10-14 ans. En faisant l'approximation d'une prévalence de 6,1 % sur la tranche d'âge 10-11 ans, la population des patients asthmatiques âgés de 0 à 11 ans peut être estimée à 856 923 patients sur la base des données (INED 2012).

Par conséquent, la population des patients asthmatiques âgés de 12 ans et plus représenterait environ 3,52 millions de patients.

Selon cette même enquête, environ 30 % des patients auraient un asthme persistant. D'après une enquête de la CNAMTS (2008), cette population représenterait 50 % des patients asthmatiques.

Par conséquent, la population des patients de 12 ans et plus ayant un asthme persistant, population cible d'ALVESCO, serait comprise entre 1,05 et 1,76 million de patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.1. Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

¹⁵ Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L et al. (Institut de recherche et documentation en économie de la santé). L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. <http://www.wirdes.fr/Publications/rapports2011/rap1820.pdf>