

AGENCE DU MEDICAMENT

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION24 janvier et 7 février 1996**FLIXOTIDE 25 µg/dose - 50 µg/dose - 125 µg/dose - 250 µg/dose, suspension pour inhalation buccale (120 doses)****FLIXOTIDE DISKUS 50 µg/dose - 100 µg/dose - 250 µg/dose - 500 µg/dose, poudre pour inhalation buccale (60 doses)**

Lab. GLAXO

fluticasone

Liste I

LIBRA

niveau anatomique	R	:	Système respiratoire
Classe clinique	661	:	Bronchospasme
Classe pharmacologique	082 (418)	:	Hormones/glucocorticoïdes
Classe chimique	069 (894)	:	Stéroïdes/type androstane
	880 (113)	:	Halogènes/fluor

Code ATC : R03BA05**Nouveau principe actif****Nouvel examen suite aux données complémentaires fournies
par la firme à la demande de la Commission de Transparence du 15-2-1995**

Sécurité Sociale et Collectivités

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT**Principe actif :**

Le principe actif de cette spécialité est la fluticasone.

Originalité :

Il s'agit d'un nouveau principe actif, corticoïde inhalé trifluoré dont la puissance anti-inflammatoire est accrue.

Série chimique :

Corticoïdes (dérivé trifluoré).

Propriétés pharmacologiques :

La fluticasone est un corticoïde d'action locale qui exerce, grâce à sa forme micronisée, une action anti-inflammatoire marquée sur la muqueuse bronchique. Cette propriété a permis le développement de la spécialité dans le traitement de fond de l'asthme, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.

Chez l'adulte, l'effet freinateur du propionate de fluticasone sur l'axe hypophysosurrénalien ne se manifeste qu'à une posologie supérieure à 1500 µg par 24 h.

Pharmacocinétique :

Le passage systémique semble limité.

Indications thérapeutiques :

Traitement anti-inflammatoire continu de l'asthme dans les formes suivantes :

- asthmes légers à modérés, nécessitant un traitement symptomatique quotidien,
- asthmes sévères en particulier cortico-dépendants.

Chez l'enfant, en l'absence de données définitives sur les conséquences sur la croissance et le métabolisme osseux, le traitement par corticostéroïdes inhalés doit être envisagé en cas d'échec des anti-inflammatoires non stéroïdiens type cromones.

Non-indications :

- crise d'asthme isolée,
- état de mal asthmatique.

Posologie :

La posologie initiale sera déterminée selon la sévérité de la maladie et sera ajustée en fonction des résultats individuels. Pour un patient traité par le dipropionate de béclométhasone, la dose de FLIXOTIDE à préconiser est habituellement la moitié de la dose utilisée.

Adultes :

La posologie habituelle efficace est :

- dans l'asthme léger : 100 à 250 µg, matin et soir.
- dans l'asthme modéré : 250 à 500 µg; matin et soir.
- dans l'asthme sévère : 500 à 1000 µg, matin et soir.

En cas d'asthme instable, la dose et le nombre de prises peuvent être augmentés en fonction de l'état clinique des patients. Le bénéfice d'une dose supérieure à 2000 µg par

jour n'est pas établi.

Enfants de plus de 4 ans :

La posologie habituellement efficace est :

- dans l'asthme léger à modéré : 50 à 100 µg, matin et soir.

Le retentissement sur la croissance et le métabolisme osseux de doses plus élevées qui pourraient être indiquées en cas d'asthme sévère n'a pas été évalué.

En l'état actuel des connaissances, il est donc recommandé de ne pas dépasser cette dose.

Intérêt thérapeutique :

L'asthme est une maladie souvent invalidante, qui peut être exceptionnellement grave, menaçant le pronostic vital.

L'efficacité de la fluticasone a été bien démontrée dans tous les stades de la maladie asthmatique sur les paramètres spirométriques et cliniques.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

L'absence de contrôle de la maladie asthmatique par les bêta 2 mimétiques impose le recours à un traitement de fond. Les anti-inflammatoires, particulièrement les corticoïdes inhalés, constituent la base de ce traitement de fond notamment dans l'asthme sévère.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES

Rappel de la classification :

Corticoïdes inhalés utilisés dans le traitement de fond de l'asthme.

Médicaments à même visée thérapeutique :

Les traitements anti-inflammatoires dont l'indication est le traitement de fond continu des asthmes légers à modérés, nécessitant un traitement symptomatique quotidien par les bêta-2-mimétiques ainsi que des asthmes sévères.

Médicaments directement comparables dans la classe thérapeutique de référence :

Les corticoïdes inhalés type béclométasone, budésonide et flunisolide.

III - AMELIORATION DU SERVICE MEDICAL RENDU ET STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Analyse des essais cliniques et données comparatives :

- *Efficacité et tolérance :*

Les études confirment l'efficacité sur les symptômes d'asthme, sur la fonction respiratoire,

les variations du débit expiratoire de pointe et la prise de bêta-2-mimétiques.

Les doses de FLIXOTIDE sont comprises entre 100 µg au minimum et 2 mg au maximum dans l'asthme sévère.

A équivalence de doses, la fluticasone est plus efficace que la béclométasone sur les paramètres spirométriques.

L'efficacité est à peu près identique voire légèrement supérieure dans toutes les études bien que non significative lorsque l'on compare le FLIXOTIDE à une dose double de celle de la béclométasone.

La posologie de 2 mg de flixotide a une efficacité supérieure à celle de 2 mg de béclométasone, ce qui permet de traiter les patients plus sévères et rend possible le sevrage des patients asthmatiques corticodépendants (une posologie de 2 mg de flixotide correspond théoriquement à 4 mg de béclométasone).

Il existe en effet une tolérance équivalente dose à dose entre les deux produits mise en évidence par les tests au niveau de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ainsi que sur le métabolisme osseux.

Pour les doses équivalentes de fluticasone et dipropionate de béclométasone, la cortisolurie des 24 h a diminué de façon strictement comparable dans les deux groupes. Les autres études qui comparent la cortisolémie moyenne (cortisolémie mesurée le matin) sont généralement en faveur de la fluticasone.

Le retentissement osseux des corticoïdes inhalés est modeste, il reste à démontrer sur l'os et sur la croissance ce qui ne permet pas des comparaisons entre fluticasone et béclométasone.

- *Les études chez l'enfant :*

FLIXOTIDE peut être administré chez l'enfant de plus de 4 ans pour le traitement de l'asthme léger à modéré aux doses de 50 à 100 µg matin et soir.

L'efficacité de la fluticasone est obtenue à une dose faible dans le traitement de l'asthme léger à modéré de l'enfant. L'amélioration du contrôle de l'asthme se maintient durablement.

La tolérance semblerait similaire à celle des comparateurs, notamment le dipropionate de béclométasone et le budésonide.

Stratégie thérapeutique recommandée :

Les corticoïdes inhalés ont montré dans de multiples études qu'ils amélioreraient de manière importante l'hyper réactivité bronchique, la fonction respiratoire, les symptômes cliniques des patients asthmatiques. Ils permettent également de diminuer de manière très importante les thérapeutiques symptomatiques comme les bronchodilatateurs tels les bêta-2-mimétiques.

L'asthme considéré comme "modéré" justifie l'instauration d'un traitement quotidien qui comporte dans une première phase le recours à un traitement anti-inflammatoire par corticostéroïdes inhalés à faibles doses (400 à 500 µg/jour) ou cromones.

Si ce schéma thérapeutique s'avère insuffisant, il faut accroître la posologie des corticoïdes inhalés (800 à 1000 $\mu\text{g}/\text{j}$). En cas d'asthme sévère, les doses administrées seront encore plus fortes (1600 à 2000 $\mu\text{g}/\text{j}$) permettant dans certains cas le sevrage de la corticothérapie générale.

ASMR :

Le 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 terme de profil efficacité/tolérance.

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

EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE

Etude économique :

Une étude médico-économique de type minimisation des coûts de FLIXOTIDE versus corticoïdes oraux dans le traitement de l'asthme sévère en France est en cours.

Produits de comparaison dans la classe thérapeutique de référence :

- le premier en nombre de journées de traitement au dosage usuel :
BECOTIDE 250
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
Dosage usuel : BRONILIDE 250
Dosage faible : ALDECINE
- le dernier produit inscrit :
PROLAIR autohaler 250 $\mu\text{g}/\text{dose}$ (200 doses)

CONCLUSION

Conditionnement :

Les conditionnements respectifs en 60 et 120 doses sont adaptés à des durées de traitement correspondant à une pathologie chronique. Ils sont conformes aux conditionnements déjà retenus pour des spécialités similaires.

L'éventail très large des doses présentées permet une maniabilité plus importante notamment chez l'enfant où la dose minimale doit être recherchée.

Le système Diskus offre des avantages de maniabilité, évite le problème des mauvais coordonneurs et favorise l'observance par le système de comptage des prises.

Taux de remboursement : 65 %

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.