



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

4 janvier 2012

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 06/11/2006 (JO du 31/01/2008).

**LOMUDAL 20 mg/2 ml, solution pour nébulisation**  
**Boîte de 48 ampoules (CIP : 324 119-3)**

**SANOFI-AVENTIS FRANCE**

Cromoglycate de sodium

Code ATC : R03BC01

Liste II

Date de l'AMM (procédure nationale) : 12/12/1980

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

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Cromoglycate de sodium

### 1.2. Indications

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

L'asthme persistant léger se définit par l'existence de symptômes diurnes plus de 1 fois par semaine et moins de 1 fois par jour et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois, un DEP ou un VEMS supérieur à 80 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP comprise entre 20 et 30 %.

La variabilité du DEP s'évalue sur la journée :

$[(\text{DEP du soir} - \text{DEP du matin})] / [\frac{1}{2} (\text{DEP du soir} + \text{DEP du matin})]$  ou sur une semaine.

- Prévention de l'asthme d'effort. »

### 1.3. Posologie

« La posologie habituelle est de 4 ampoules par jour réparties en 4 séances d'aérosolthérapie.

En cas de déstabilisation de l'asthme ou de contrôle insuffisant des symptômes, un traitement par corticoïde inhalé doit être rapidement envisagé.

Une dose unitaire entamée doit être utilisée dans les 12 heures.

#### *Mode d'administration*

Cette solution de cromoglycate doit être administrée par voie inhalée à l'aide d'un appareil pour nébulisation (nébuliseur). »

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

### Avis de la Commission du 23 mars 2000 (réévaluation du SMR)

Le service médical rendu est modéré chez l'enfant et faible chez l'adulte.

### Avis de la Commission du 4 octobre 2006 (réinscription)

« Les données fournies par le laboratoire ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier le service médical rendu par rapport à celui mentionné dans le précédent avis de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par cette spécialité reste modéré chez l'enfant et faible chez l'adulte dans les indications de l'AMM. »

## 3 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 3.1. Classement ATC (2011)

R	Système respiratoire
R03	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
R03B	Autres médicaments pour les maladies obstructives des voies aériennes, pour inhalation
R03BC	Antiallergiques, corticoïdes exclus
R03BC01	Acide cromoglicique

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

#### 3.2.1. Médicaments strictement comparables

LOMUDAL 20 mg/2 ml est la seule spécialité de cromoglycate de sodium présentée sous forme de solution pour nébulisation indiquée dans l'asthme persistant léger et dans l'asthme d'effort.

#### 3.2.2. Médicaments non strictement comparables

Il s'agit des autres spécialités LOMUDAL :

- LOMUDAL 5 mg/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé
- LOMUDAL 20 mg, poudre pour inhalation

Ces spécialités, bien qu'inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, ont fait l'objet d'une demande de radiation pour laquelle la Commission de la transparence a émis un avis favorable (avis de la Commission du 4 juillet 2007).

### 3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres médicaments indiqués dans l'asthme : bronchodilatateurs bêta-2 agonistes de courte durée d'action et longue durée d'action, bronchodilatateurs anticholinergiques, théophylline et ses dérivés, corticoïdes inhalés.

## 4 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

### 4.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni 6 études publiées dans la littérature.

#### 4.1.1. Asthme de l'enfant

##### Méta-analyse Cochrane (2010) : cromoglycate versus placebo<sup>1</sup>

Il s'agit d'une mise à jour de la revue publiée en 2003, précédemment référencée dans le dossier de réinscription de 2006.

Vingt trois études contrôlées randomisées, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité du cromoglycate versus placebo dans le traitement de fond de l'asthme de l'enfant (0-18 ans) et publiées jusqu'en octobre 2009, ont été sélectionnées. Le pourcentage de jours sans symptôme, critère principal de jugement, a été évalué dans 4 études. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre le cromoglycate et le placebo ( $p = 0,06$ ). Par ailleurs, la portée des résultats de cette méta-analyse sont limitées dans la mesure où la plupart des études ont été réalisées avec de faibles effectifs de patients et qu'un biais de publication est suspecté.

##### Turpenein (2008) : cromoglycate versus corticoïdes inhalés<sup>2</sup>

Cette étude randomisée, chez des enfants ayant un asthme récemment diagnostiqué, a comparé l'efficacité et l'effet sur la croissance de 3 schémas thérapeutiques :

- budésonide en continu : administration en continu de budésonide, 400 µg deux fois par jour pendant 1 mois, suivi de 200 µg deux fois par jour du 2<sup>ème</sup> au 6<sup>ème</sup> mois, puis de 100 µg deux fois par jour du 7<sup>ème</sup> au 18<sup>ème</sup> mois.
- budésonide intermittent : 400 µg deux fois par jour au cours des mois 1 à 6, puis uniquement en cas d'exacerbation pendant les mois 7 à 18.
- cromoglycate : 10 mg 3 fois par jour pendant 18 mois

Les groupes budésonide ont reçu le traitement en double aveugle, le traitement par cromoglycate a été administré en ouvert.

Le critère principal d'évaluation était le débit expiratoire de pointe (DEP) mesuré le matin.

Résultats :

Après 6 mois, aucune différence significative n'a été observée sur le DEP du matin entre les 3 groupes.

<sup>1</sup> Van Der Wouden JC, Uijen JHJM, Bernsen RMD, Tasche MJA, De Jongste JC, Ducharme F. Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2010

<sup>2</sup> Turpeinen M, Nikander K, Pelkonen AS, Syvanen P, Sorva R, Raitio H, Malmberg P, Juntunen-Backman K, Haahtela T. Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma (The Helsinki early intervention childhood asthma study). *Arch Dis Child* 2008, 93:654-659.

### Zielen (2006) : cromoglycate versus corticoïdes inhalés<sup>3</sup>

Cette étude randomisée en double aveugle a évalué l'efficacité du budésonide et du cromoglycate inhalés, chez des enfants asthmatiques de moins de 36 mois. La période de traitement de 3 mois était prolongée par une période de suivi (sans les traitements à l'étude) de 6 mois. Le critère principal de jugement était le taux d'exacerbations à 3 mois.

Résultats : 82 enfants d'âge moyen 18 mois (11,6-31,2) ont été inclus. Les taux d'exacerbations à 3 mois ont été moins importants dans le groupe budésonide (5,4 %) que dans le groupe cromoglycate (31,7 %,  $p = 0,003$ ). Après la période de suivi sans traitement pendant 6 mois ces taux étaient de 30 % et 49 % respectivement sans différence statistiquement significative ( $p = 0,062$ ).

#### 4.1.2. Méta-analyse Cochrane dans l'asthme de l'adulte et de l'enfant<sup>4</sup>

##### Cromoglycate versus corticoïdes inhalés

Cette méta-analyse a inclus les études contrôlées randomisées, ayant comparé l'efficacité des corticoïdes inhalés à celle du cromoglycate dans le traitement de fond de l'asthme persistant de l'adulte ou de l'enfant. Le critère de jugement principal était la survenue d'exacerbations, définies comme le nombre ou la proportion de patients avec des épisodes asthmatiques, des attaques d'asthme ou des crises nécessitant le recours aux corticoïdes systémiques.

Résultats : 17 études ayant inclus 1279 enfants et 8 études ayant inclus 321 adultes ont été retenues pour l'analyse.

Dans la population pédiatrique, la moyenne des exacerbations par patient et par année a été analysée dans une étude seulement. La survenue d'exacerbations sous corticoïdes inhalés a été moindre que sous cromoglycate avec une différence de -1,18 (IC<sub>95%</sub> = [-2,15 ; -0,21],  $p = 0,017$ ). Une différence également significative a été mise en évidence en faveur des corticoïdes inhalés sur les scores de symptômes et le recours aux bronchodilatateurs. Il n'y a pas eu de différence sur le nombre de jours sans symptôme, l'absentéisme scolaire, les symptômes nocturnes ou la qualité de vie. Sur 15 études ayant étudié les paramètres fonctionnels ventilatoires, l'amélioration du VEMS moyen a été plus importante avec les corticoïdes inhalés qu'avec le cromoglycate ainsi que le DEP.

Dans la population adulte, une étude a évalué les exacerbations, critère de jugement principal de la méta-analyse. Il n'y a pas eu de différence entre les groupes corticoïdes inhalés et cromoglycate sur ce critère -3,30 exacerbations/patient/6 mois (IC<sub>95%</sub> = [-5,62 ; -0,98],  $p = 0,0053$ ).

#### 4.1.3. Asthme d'effort

##### Cowan (2010) : cromoglycate versus formotérol versus montélukast<sup>5</sup>

Cette étude randomisée en double aveugle, en cross-over, a comparé l'efficacité du cromoglycate, à celle du formotérol et celle du montélukast chez des patients ayant un asthme d'effort avec un taux de monoxyde d'azote inhalé inférieur à 35 ppb.

Cette étude faisait partie d'une étude plus large, dont le rationnel était fondé sur l'adaptation du traitement au phénotype du patient, classé en exhaleur fort ou exhaleur faible de monoxyde d'azote, marqueur de l'inflammation des voies aériennes. Les patients dont le

<sup>3</sup> Zielen S, Rose MA, Bez C, Jarisch A, Reichenbach J, Hofmann D. Effectiveness of budesonide nebulising suspension compared to disodium cromoglycate in early childhood asthma. *Curr Med Res Opin* 2006, 22:367-373.

<sup>4</sup> Guevara JP, Ducharme FM, Keren R, Nihtianova S, Zorc J. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, CD-003558.

<sup>5</sup> Cowan DC, Hewitt RS, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, Lucas SJE, Murrell CJ, Thomas KN, Taylor DR. Exercise-induced wheeze: Fraction of exhaled nitric oxide-directed management. *Respirology* 2010, 15:683-690.

monoxyde d'azote exhalé était supérieur à 35 ppb étaient traités par de la fluticasone inhalée ; les patients dont le taux de monoxyde d'azote exhalé était inférieur à 35 ppb recevaient, en croisé l'un des 3 traitements.

Les critères de jugement étaient le pourcentage de patient ayant une diminution de moitié du pourcentage de chute du VEMS (définition des patients répondeurs) et la diminution de la réactivité bronchique au mannitol (se traduisant par un doublement ou plus de la dose de mannitol provoquant une chute du VEMS de 15 %). Les patients étaient traités pendant 2 semaines, avec une semaine de wash-out séparant chaque période de traitement. Les paramètres étaient évalués à la fin de chaque période.

Résultats : Sur 39 patients ayant une hyperréactivité bronchique au mannitol, 19 avaient un taux de monoxyde d'azote exhalé inférieur à 35 ppb. Ces 19 patients, âgés de 14 à 38 ans, ont été randomisés et ont reçu soit du cromoglycate soit du formotérol soit du montélukast pendant 2 semaines. Une période de wash-out d'une semaine séparait chaque période de traitement.

En termes de répondeurs, il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes : 50 % avec le cromoglycate, 53 % avec le formotérol et 47 % avec le montélukast. De même, aucune différence significative n'a été observée en termes de réduction de l'hyperactivité bronchique : 63 % avec le cromoglycate, 61 % avec le formotérol et 47 % avec le montélukast. La portée des résultats de cette étude est limitée en raison du faible effectif de patients.

#### **4.2. Effets indésirables/Tolérance**

Les données de pharmacovigilance (PSUR couvrant les périodes du 2 février 2006 au 1 février 2007, du 2 février 2007 au 1 février 2008 et du 2 février 2008 au 1 février 2009) n'ont pas fait apparaître de signal de tolérance. Aucune modification des rubriques « Effets indésirables », « Mises en grades spéciales et précautions d'emploi » et « Contre-indications » n'est intervenue depuis le précédent examen par la Commission de la transparence.

Selon le RCP, les effets indésirables pouvant survenir avec LOMUDAL sont :

- Possibilité de survenue de réactions allergiques à type d'éruption cutanée ou de prurit.
- Rarement ont été rapportés des cas de dysurie isolée.
- A long terme ont été signalés des cas d'infiltrats pulmonaires associés à une hyperéosinophilie pouvant être également attribués à la maladie asthmatique elle-même.

#### **4.3. Conclusion**

Les 5 études fournies (dont 2 méta-analyses) ayant évalué l'efficacité du cromoglycate de sodium dans l'asthme de l'enfant et de l'adulte ne permettent pas de mettre en évidence l'intérêt du cromoglycate de sodium par rapport à l'utilisation des corticoïdes inhalés qui sont les traitements actuellement recommandés dans le traitement de fond de l'asthme persistant. L'étude dans l'asthme d'effort a inclus trop peu de patients pour permettre de conclure sur la comparaison entre le cromoglycate de sodium, le formotérol et le montélukast.

## **5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT**

Selon les données IMS (cumul mobile annuel août 2011), LOMUDAL 20 mg/2 ml a été trop peu prescrit pour figurer dans la base de données.

## 6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 6.1. Réévaluation du service médical rendu

#### Traitement continu de l'asthme persistant léger :

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.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est modeste.

Le traitement de fond de l'asthme persistant léger fait appel aux corticoïdes inhalés à faible dose en monothérapie ou en association au montélukast. LOMUDAL 20 mg/2 ml n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses plus efficaces.

En conséquence, le service médical rendu par LOMUDAL 20 mg/2 ml dans cette indication, eu égard aux alternatives disponibles, est **insuffisant** pour une prise en charge par la solidarité nationale.

#### Prévention de l'asthme d'effort :

L'asthme d'effort se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie. Il peut exceptionnellement engager le pronostic vital du patient.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est modeste.

Le traitement préventif de l'asthme d'effort fait appel aux bêta-2 agoniste de courte et longue durée d'action et au montélukast. LOMUDAL 20 mg/2 ml n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses plus efficaces.

En conséquence, le service médical rendu par LOMUDAL 20 mg/2 ml dans cette indication, eu égard aux alternatives disponibles, est **insuffisant** pour une prise en charge par la solidarité nationale.

### 6.2. Recommandations de la commission de la transparence

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux