

AVIS DE LA COMMISSION

18 décembre 2002

ASMANEX TWISTHALER 200 mg/dose, poudre pour inhalation
Inhalateur de 30 et 60 doses

ASMANEX TWISTHALER 400 mg/dose, poudre pour inhalation
Inhalateur de 30 et 60 doses

Laboratoires Schering Plough

Furoate de mométasone

Liste I

Date de l'AMM : 19 juin 2002

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Furoate de mométasone

1.2. Originalité

Le furoate de mométasone est le principe actif de NASONEX, suspension pour pulvérisation nasale, indiqué dans la rhinite allergique.

1.3. Indication

Traitement continu de l'asthme persistant.

1.4. Posologie

Voie inhalée exclusivement.

Réservé à l'adulte et à l'adolescent à partir de 12 ans.

La posologie sera adaptée en fonction de la sévérité de l'asthme (voir ci-dessous).

Asthme persistant léger à modéré : la posologie initiale recommandée pour la plupart des patients est de 400 microgrammes une fois par jour. Des données suggèrent un meilleur contrôle de l'asthme lorsque la dose journalière est administrée le soir. Certains patients seront mieux contrôlés par l'administration de 400 microgrammes en deux prises par jour (200 microgrammes matin et soir).

La posologie d'ASMANEX TWISTHALER est individuelle et la dose minimale efficace devra toujours être recherchée. La posologie de 200 microgrammes une fois par jour administrée le soir peut être une dose d'entretien suffisante pour certains patients.

Asthme persistant sévère : la posologie initiale recommandée est de 400 microgrammes deux fois par jour et correspond à la dose maximale recommandée. Lorsque les symptômes sont contrôlés, il conviendra de rechercher la dose minimale efficace.

Chez les patients présentant un asthme sévère et recevant une corticothérapie orale, ASMANEX TWISTHALER sera initié en association au traitement corticoïde en cours. Après une semaine environ, la diminution progressive de la corticothérapie orale pourra être envisagée en réduisant la dose quotidienne ou en ne l'administrant qu'un jour sur deux. En fonction de la réponse du patient, cette dose sera maintenue une à deux semaines avant d'envisager le palier suivant. Dans la majorité des cas, chaque réduction de dose ne doit pas dépasser 2,5 mg de prednisone par jour ou son équivalent. Toute tentative de sevrage de la corticothérapie orale ne devra être envisagée que très progressivement. Durant la période de réduction de la corticothérapie orale, il convient de rester vigilant sur le risque de destabilisation de

l'asthme (avec éventuellement des mesures objectives des fonctions ventilatoires), ou d'insuffisance surrénale.

Il conviendra d'informer le patient qu'ASMANEX TWISTHALER n'est pas destiné à être utilisé à la demande pour le traitement des symptômes aigus mais qu'il doit être administré en continu pour assurer le maintien du bénéfice thérapeutique lorsque les symptômes ont régressé.

Critères :

Asthme persistant léger : symptômes plus de 1 fois par semaine mais moins de 1 fois par jour ; survenue de crises pouvant affecter l'activité et le sommeil; symptômes d'asthme nocturne plus de 2 fois par mois ; DEP ou VEMS > 80 % des valeurs prédites, variabilité du DEP entre 20-30 %

Asthme persistant modéré : symptômes quotidiens ; crises retentissant sur l'activité et le sommeil ; symptômes d'asthme nocturne plus de 1 fois par semaine ; utilisation quotidienne d'un bêta-2-mimétique d'action brève ; DEP ou VEMS > 60 % et < 80 % des valeurs prédites, variabilité du DEP > 30 %

Asthme persistant sévère : symptômes permanents ; crises fréquentes ; symptômes d'asthme nocturne fréquents ; activités physiques limitées par les symptômes d'asthme ; DEP ou VEMS # 60 % des valeurs prédites, variabilité > 30 %

Populations particulières :

Enfants de moins de 12 ans : il n'existe pas de donnée clinique suffisante dans cette tranche d'âge.

Patients de plus de 65 ans : aucune adaptation de posologie n'est à prévoir.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (version 2002-1)

R	:	Système respiratoire
03	:	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
B	:	Autres Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes pour inhalation
A	:	Glucocorticoïdes
07	:	mométasone

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Médicament de la classe pharmaco-thérapeutique :

Glucocorticoïdes par voie inhalée indiqués dans le traitement continu de l'asthme persistant.

Aérosols standards :

- béclométhasone :
BECLOMETASONE NORTON HEALTHCARE 50 µg/dose et 250 µg/dose
BECLOJET 250 µg/dose
BECLONE 250 µg/dose
BECOTIDE 50 µg/dose et 250 µg/dose
ECOBEC 250 µg/dose
NEXXAIR 100 µg/dose
SPIR 250 µg/dose
- budésonide : PULMICORT 100 µg/dose et 200 µg/dose
- flunisolide : BRONILIDE 250 µg/dose
- fluticasone : FLIXOTIDE 50, 125 et 250 µg/dose

Systèmes destinés aux patients mauvais coordinateurs :

- béclométhasone : ASMABEC CLICKHALER 50, 100 et 250 µg/dose
BEMEDREX EASYHALER 200 µg/dose
MIFLASONE 100 µg, 200 µg et 400 µg
PROLAIR AUTOHALER 250 µg/dose
QVAR AUTOHALER 100 µg/dose
- budésonide : PULMICORT TURBUHALER 100, 200 et 400 µg/dose
- fluticasone : FLIXOTIDE DISKUS 100, 250 et 500 µg/dose

3.2.2. Evaluation concurrentielle

- les premiers en nombre de journées de traitement
 - . aérosol standard : BECOTIDE 250 µg/dose
 - . système destiné aux mauvais coordinateurs : PULMICORT TURBUHALER 400 µg/dose
- les plus économiques en coût de traitement
 - . aérosol standard : BECLONE 250 µg/dose
 - . système destiné aux mauvais coordinateurs : ASMABEC CLICKHALER 250 µg/dose
- les derniers inscrits
 - . aérosol standard : ECOBEC 250 µg/dose (200 doses) (JO du 7 février 2002)
 - . système destiné aux mauvais coordinateurs : MIFLASONE 400 µg (JO du 7 décembre 2001)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des antiasthmatiques.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Deux études multicentriques, randomisées, réalisées en double aveugle.

Populations : patients âgés de 12 ans ou plus, atteints d'asthme modéré et sous corticoïde inhalé depuis au moins un mois.

Durée des études : 12 semaines.

- Etude versus budésonide (PULMICORT TURBUHALER) : 730 patients

- 4 groupes :

furoate de mométasone : 400 µg 2x/j , 200 µg 2x/j, 100 µg 2x/j

budésonide : 400 µg 2x/j

- Critères de jugement :

critère principal : évolution du VEMS de la visite initiale à la visite finale

critères secondaires : variation CVF, DEP, scores des symptômes de l'asthme, utilisation du salbutamol, réveils nocturnes, évaluations par le médecin de la réponse thérapeutique.

- Résultats :

	Furoate de mométasone			Budésonide
	100 mg 2x/j	200 mg 2x/j	400 mg 2x/j	400 mg 2x/j
N	185	176	188	181
VEMS (l)	0,1 ± 0,03	0,16 ± 0,03 (S)	0,16 ± 0,03 (S)	0,06 ± 0,03
VEMS %	79,6 ± 1,1	81,6 ± 1,2 (S)	83,0 ± 1,2 (S)	77,9 ± 1,1
CVF (l)	0,07 ± 0,04	0,16 ± 0,04	0,15 ± 0,04	0,06 ± 0,04
DEP soir (l/min)	18,20 ± 5,3	37,84 ± 5,4	37,31 ± 5,2	24,75 ± 5,3
Toux du soir	- 0,07	- 0,17	- 0,27 (S)	- 0,10
Utilisation du salbutamol (mg/j)	- 45,86	- 90,66 (S)	- 72,13	- 33,90

L'efficacité du furoate de mométasone, aux posologies 400 et 800 µg/j en 2 prises, est supérieure à celle du budésonide 800 µg/j en 2 prises sur l'évolution du VEMS entre la visite initiale et la visite finale.

- Etude versus propionate de fluticasone (FLIXOTIDE DISKUS) : 733 patients

- 4 groupes :

furoate de mométasone : 400 µg 2x/j, 200 µg 2x/j , 100 µg 2x/j

propionate de fluticasone : 250 µg 2x/j

- Critères de jugement :

critère principal : évolution du VEMS de la visite initiale à la visite finale

critères secondaires : variation DEM 25%-75%, CVF, DEP, scores des symptômes de l'asthme, utilisation d'albutérol, réveils nocturnes, évaluations par le médecin de la réponse thérapeutique.

- Résultats :

	Fuorate de mométasone			Propionate de fluticasone
	100 mg 2x/j	200 mg 2x/j	400 mg 2x/j	250 mg 2x/j
N	182	182	184	184
VEMS (l)	0,07 ± 0,04	0,16 ± 0,04	0,19 ± 0,04	0,16 ± 0,04
DEM 25%-75% (l/s)	0,04 ± 0,07	0,21 ± 0,07	0,28 ± 0,07	0,25 ± 0,07
CVF (l)	0,03 ± 0,05	0,08 ± 0,06	0,11 ± 0,05	0,08 ± 0,05
DEP matin (l/min)	15 ± 5	29 ± 6	30 ± 5	32 ± 5
Utilisation d'albutérol (mg/j)	- 13,23	- 94,84	- 38,10	- 52,06

Pas de différence entre les groupes fuorate de mométasone et le groupe propionate de fluticasone en ce qui concerne l'évolution du VEMS entre la visite initiale et la visite finale et les critères secondaires.

3.2. Effets indésirables

Aucune différence n'est apparue entre les différents groupes pour l'incidence des effets secondaires.

3.3. Conclusion

Dans ces études, ASMANEX TWISTHALER montre une efficacité supérieure par rapport au PULMICORT TURBUHALER. Aucune différence n'est observée comparativement au FLIXOTIDE DISKUS.

Il est à noter que l'efficacité du fuorate de mométasone n'a pas été évaluée versus comparateur dans les asthmes persistants léger et sévère.

Par ailleurs, la posologie évaluée dans ces études est de 400 µg en deux prises par jour alors que la posologie usuelle recommandée dans l'asthme persistant modéré est de 400 µg en une prise par jour.

Par conséquent, ces études ne démontrent pas de supériorité d'ASMANEX TWISTHALER par rapport aux deux comparateurs PULMICORT TURBUHALER et FLIXOTIDE DISKUS dans les conditions usuelles d'utilisation recommandées par l'AMM et dans l'ensemble des indications.

Toutefois, l'équivalence clinique entre ASMANEX TWISTHALER 400 µg en deux prises par jour et 400 µg en une prise par jour a été démontrée au cours de différents essais.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'affection concernée par ces spécialités se caractérise par une évolution vers un handicap et / ou une dégradation 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 ASMANEX TWISTHALER est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ASMANEX TWISTHALLER 200 µg/dose et ASMANEX TWISTHALLER 400 µg/dose, poudre pour inhalation n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres glucocorticoïdes inhalés indiqués dans le traitement de l'asthme persistant.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Stratégie thérapeutique recommandée

- Le traitement de l'**asthme intermittent** requiert seulement la prise de β-2 stimulants d'action brève 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 (β-2 stimulants d'action brève inhalés à la demande) :
 - (i) **asthme léger** : traitement anti-inflammatoire quotidien, soit par corticothérapie inhalée à faible dose soit par cromones.
 - (ii) **asthme modéré** :
 - il faut, dans un premier temps, augmenter la posologie des corticoïdes inhalés afin de contrôler au mieux la composante inflammatoire.
 - dans un second temps, lorsque la consommation de β-2 stimulants d'action brève reste pluriquotidienne ou lorsqu'il existe des symptômes nocturnes, il

est recommandé d'associer un bronchodilatateur d'action prolongée (β -2 stimulant inhalé d'action prolongée ou β -2 stimulant oral à libération prolongée) et éventuellement théophylline à libération prolongée.

Les β -2 stimulants d'action prolongée ne doivent être utilisés qu'après optimisation de la corticothérapie inhalée, et conjointement à celle-ci. En effet, lorsqu'un β -2 stimulant d'action prolongée est administré seul son effet bronchodilatateur peut diminuer en terme de durée d'action et/ou d'efficacité (tachyphylaxie).

- (iii) **asthme sévère** : il nécessite le plus souvent l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée, de bronchodilatateurs d'action prolongée (β -2 stimulants inhalés d'action prolongée, théophyllines à libération prolongée ou β -2 stimulant oral à libération prolongée, voir d'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

Sur la base des données épidémiologiques disponibles, la population cible de ASMANEX TWISTHALER, telle que définie par le libellé de l'AMM, serait de l'ordre de 645 000 à 700 000 patients en France.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %