

AVIS DE LA COMMISSION

14 janvier 2004

MIFLONIL 200 MICROGRAMMES, poudre pour inhalation en gélule
Boîte de 60 gélules sous plaquettes thermoformées, avec inhalateur

MIFLONIL 400 MICROGRAMMES, poudre pour inhalation en gélule
Boîte de 60 gélules sous plaquettes thermoformées, avec inhalateur

NOVARTIS PHARMA S.A.S.

budésonide

Liste I

Date de l'AMM : 26 avril 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

Budésonide.

1.2. Originalité

Il s'agit d'une formulation de budésonide administrée à l'aide du dispositif d'inhalation Aerolizer.

1.3. Indication(s)

Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant.*

*L'asthme persistant se définit par l'existence de symptômes diurnes plurihebdomadaires et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois.

Remarque : cette spécialité est particulièrement adaptée aux sujets chez qui il a été mis en évidence une mauvaise synchronisation main/poumon nécessaire pour une utilisation correcte des aérosols doseurs classiques sans chambre d'inhalation.

1.4. Posologie

La posologie est strictement individuelle. La dose initiale sera déterminée selon la sévérité de la maladie avant traitement et sera ensuite ajustée en fonction des résultats individuels. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace.

A titre indicatif :

- dans l'asthme persistant léger à modéré la dose initiale préconisée se situe entre :
 - o chez l'adulte : 400 à 800 microgrammes par jour,
 - o chez l'enfant : 200 à 400 microgrammes par jour.

(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 %.

L'asthme persistant modéré se définit par l'existence de symptômes diurnes quotidiens, de crises retentissant sur l'activité et le sommeil, de symptômes d'asthme nocturne plus de 1 fois par semaine, une utilisation quotidienne de bêta-2 mimétiques inhalés d'action brève, un DEP ou un VEMS compris entre 60 et 80 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP supérieure à 30%.)

- dans l'asthme persistant sévère la dose initiale préconisée se situe entre :
 - o chez l'adulte : 800 et 1600 microgrammes par jour,

o chez l'enfant : 400 et 800 microgrammes par jour.
(L'asthme persistant sévère se définit par l'existence de symptômes permanents, de crises fréquentes, de symptômes d'asthme nocturne fréquents, une activité physique limitée par les symptômes d'asthme, un DEP ou un VEMS inférieur à 60 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP* supérieure à 30 %).

Rythme d'administration :

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

En cas d'asthme instable, la dose quotidienne pourra être répartie en 3 à 4 prises par jour en fonction de l'état clinique du patient.

Après plusieurs jours (ou semaines) de ce traitement lorsque l'état clinique du patient est amélioré, que les symptômes ont régressé et que l'asthme est contrôlé, la posologie minimale efficace devra être recherchée. Ainsi, chez les adultes présentant un asthme léger à modéré la dose quotidienne pourra être administrée en une prise par jour, voire diminuée à 200 µg par jour. En cas de déstabilisation de l'asthme, la dose et le nombre de prises devront être réaugmentés.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (version 2003)

R03BA02

R : système respiratoire
03 : médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
B : autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
A : glucocorticoïdes
02 : budésonide

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Les corticoïdes par voie inhalée indiqués dans le traitement de l'asthme persistant.

Aérosols standards :

- béclométhasone :	BECLOJET 250 µg/dose BECLOMETASONE NORTON HEALTHCARE 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 :

- béclométasone : 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

2.2.2 Evaluation concurrentielle

- les premiers en nombre de journées de traitement
 - . aérosol standard : BECOTIDE 250 µg/dose
 - . système adapté aux mauvais coordinateurs : PULMICORT TURBUHALER 400 µg/dose
- les plus économiques en coût de traitement
 - . aerosol standard : BECLONE 250 µg/dose
 - . système adapté 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 adapté aux mauvais coordinateurs : MIFLASONE 400 µg (JO du 7 décembre 2001)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des médicaments antiasthmatiques.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Une étude a comparé l'efficacité et la tolérance du budésonide administré par le dispositif Cyclohaler (Budésonide Cyclocaps) – un système similaire à l'inhalateur Aerolizer – au budésonide administré par le dispositif Turbuhaler (PULMICORT TURBUHALER) et au placebo

Méthodologie : étude d'équivalence avec bras placebo, multicentrique, randomisée, en double aveugle.

Patients inclus : 234 patients asthmatiques randomisés dont la maladie était stabilisée par une corticothérapie inhalée à une dose équivalente à celle utilisée dans l'étude, c'est à dire 400 µg de budésonide 2 fois par jour. Les patients inclus devaient donc être préalablement traités par une dose quotidienne soit de 800 µg de budésonide ou de béclométasone, soit de 500 µg de fluticasone.

Traitements :

Budésonide Cyclocaps : 400 µg 2 fois/jour

Budésonide Turbuhaler : 400 µg 2 fois /jour

Effectifs :

	Population ITT	Population per protocole*
Budésonide Cyclocaps	93	80
Budésonide Turbuhaler	93	83
Placebo	48	41
Total	234	204

* : dans cette étude, la population retenue pour l'analyse en per protocole était en fait constituée des patients randomisés qui n'ont pas respecté l'ensemble des critères d'inclusion ou de non-inclusion.

Critère principal de jugement : Débit expiratoire de pointe mesuré le matin (DEP matin) sur les 4 dernières semaines de traitement. Les traitements étaient considérés comme équivalents si l'intervalle de confiance à 90 % (IC 90%) de la différence entre les traitements était compris entre les bornes -15 % et +15 % (bornes d'équivalence) de la valeur moyenne du DEP du matin du produit de référence.

Durée de l'étude : 12 semaines

Résultats :

Dans la mesure où environ 40 % des patients du groupe placebo ont quitté prématurément l'étude, (il avait été prévu dans le protocole que ce nombre ne dépasserait pas 20 %), l'efficacité du traitement de référence par rapport au placebo a été testée par l'analyse des courbes de survie (temps passé sous traitement) comme le prévoyait le protocole de l'étude dans ce cas. Une différence significative entre les traitements et le placebo a été démontrée.

	Population ITT			Population PP		
	Différence Bud. Cyclocaps – Bud. Turbuhaler	p	IC 90 %	Différence Bud. Cyclocaps – Bud. Turbuhaler	p	IC 90 %
DEP matin (l/min)	22,33	0,19	[-5,83 ; 50,49]	19,25	0,28	[-10,22 ; 48,72]

Bornes de signification clinique (l/min): +/- 15 % de la valeur du DEP du matin dans le groupe Budésonide Turbuhaler.

Conclusion :

Malgré le choix d'un intervalle de confiance à 90 % et non pas à 95 % et malgré des réserves formulées sur la pertinence du choix des bornes de non signification

clinique, on peut considérer que le Budésonide Cyclocaps a été non-inférieur au Budésonide Turbuhaler.

3.2. Effets indésirables

Une étude versus placebo, réalisée en cross-over sur 24 volontaires sains, a comparé l'effet freinateur sur la fonction surrénalienne du Budésonide Cyclohaler et du Budésonide Turbuhaler après administration unique de 1600 µg puis administration unique biquotidienne de 800 µg de chacun des produits sur 4 jours. Les deux formulations de budésonide ont induit une baisse significative, par rapport au placebo, de la cortisolémie à 8 heures, de la cortisolémie moyenne sur 24 heures et de l'aire sous la courbe 24 heures après la prise du traitement. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les traitements.

3.3. Conclusion

D'après ces résultats, on peut considérer que MIFLONIL est non-inférieur au PULMICORT TURBUHALER en termes d'efficacité sur le critère du débit expiratoire de pointe du matin et n'est pas différent en ce qui concerne la tolérance systémique.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'asthme persistant peut entraîner une altération de la qualité de vie et/ou un handicap.

MIFLONIL 200 µg et 400 µg 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 MIFLONIL 200 µg et 400 µg est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

MIFLONIL 200 µg et 400 µg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport au PULMICORT TURBUHALER (budésonide).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

- 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 bien différencier les cures courtes de corticoïdes oraux (6 à 8 jours) de la corticothérapie orale continue. Cette dernière ne doit jamais être poursuivie sans procéder 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.

MIFLONIL 200 et 400 μ g (budésonide sous forme inhalée) sont des traitements de première intention dans le traitement anti-inflammatoire continu de l'asthme persistant léger à sévère.

4.4. Population cible

Selon l'enquête du CREDES «L'asthme en France selon les stades de sévérité » (1998), la prévalence de l'asthme dans la population générale est de 5,8 %, ce qui représente environ 3,4 millions de patients si l'on extrapole à la population française (INED 2003). Toujours selon cette enquête, 50 % de ces patients présenteraient un asthme persistant.

Par conséquent, la population cible de MIFLONIL 200 µg et 400 µg peut être estimée à environ 1,7 millions 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 sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et la posologie de l'AMM.

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription et délivrance.

Taux de remboursement : 65 %