

AVIS DE LA COMMISSION

25 février 2004

NOVOPULMON NOVOLIZER 200 µg/dose, poudre pour inhalation
B/200 doses en cartouche
B/200 doses en cartouche avec inhalateur

Laboratoires VIATRIS

Budésonide

Liste I

Date de l'AMM : 29 octobre 2003

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

La spécialité NOVOPULMON NOVOLIZER permet l'administration de budésonide à l'aide d'un nouveau dispositif d'inhalation (Novolizer) adapté aux mauvais coordinateurs main/poumon.

1.3. Indication

Traitement de l'asthme persistant.

1.4. Posologie

Voie inhalée.

- Patients n'ayant jamais reçu de corticoïdes et patients préalablement stabilisés par une corticothérapie inhalée :
Adultes (y compris personnes âgées) et enfants/adolescents de plus de 12 ans :

Posologie initiale recommandée : 200 – 400 microgrammes une ou deux fois par jour.

Posologie maximale recommandée : 800 microgrammes deux fois par jour.

Enfants de 6 à 12 ans :

Posologie initiale recommandée : 200 microgrammes deux fois par jour ou 200 – 400 microgrammes une fois par jour.

Posologie maximale recommandée : 400 microgrammes deux fois par jour.

La posologie sera adaptée en fonction des besoins du patient, la sévérité de sa maladie et la réponse clinique du patient. La posologie sera ajustée afin d'obtenir un contrôle satisfaisant des symptômes. Il conviendra ensuite de rechercher la dose minimale efficace assurant une stabilisation des symptômes.

- Lorsque le traitement par NOVOPULMON NOVOLIZER 200 microgrammes/dose, poudre pour inhalation, est instauré en relais d'une corticothérapie inhalée délivrée par un autre dispositif, la posologie devra être réajustée au cas par cas, en tenant compte du médicament, du schéma posologique et du mode d'administration.

Posologie recommandées :

Adultes (y compris personnes âgées) et enfants/adolescents de plus de 12 ans :
entre 200 et 1600 microgrammes par jour.

Enfants de 6 à 12 ans : entre 200 et 800 microgrammes par jour.

Chez les adultes, y compris les personnes âgées, la dose quotidienne doit être administrée en deux phases par jour en début de traitement, durant les épisodes d'asthme sévère et au cours de la réduction ou de l'arrêt d'une corticothérapie orale.

Le schéma posologique en une prise par jour pour des doses quotidiennes allant jusqu'à 800 microgrammes peut être envisagé chez les adultes, y compris les personnes âgées, présentant un asthme léger à modéré préalablement stabilisé par une corticothérapie inhalée (budésonide ou diproionate de béclométhasone) administrée en deux prises par jour.

Lors du passage d'un traitement en deux prises par jour à un traitement en une seule prise par jour, la dose journalière totale doit être maintenue (en prenant en considération le médicament et la méthode d'administration). Il conviendra ensuite de réduire cette dose jusqu'à la dose minimale efficace assurant un contrôle satisfaisant des symptômes de l'asthme. Un traitement en une seule prise par jour ne pourra être envisagé que si les symptômes d'asthme sont contrôlés.

En cas d'utilisation en une seule prise par jour, la dose sera administrée le soir de préférence.

En cas d'aggravation de l'asthme (telle que persistance des symptômes respiratoires ou augmentation de la consommation de bronchodilatateurs inhalés), la dose de corticoïde inhalé devra être augmentée. Chez les patients traités en une prise par jour, la dose quotidienne de corticoïde inhalé devra être doublée en passant à une administration en deux prises par jour. Toute aggravation de l'asthme doit conduire le patient à consulter un médecin dans les meilleurs délais.

Le patient devra toujours tenir à sa disposition un médicament agoniste bêta-2 inhalé à action rapide pour le soulagement des symptômes aigus d'asthme.

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 :

- béclométasone : 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
 - . aérosol 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 Novolizer au budésonide administré par le dispositif Turbuhaler (PULMICORT TURBUHALER)

Objectifs :

- montrer que le budésonide administré par Novolizer est non-inférieur au budésonide administré par Turbuhaler après 12 semaines de traitement
- montrer l'absence de différence significative sur les profils de tolérance de ces deux formulations.

Méthodologie : étude multicentrique, randomisée, réalisée en ouvert, d'une durée 12 semaines.

Critères d'inclusion :

- 18 à 75 ans
- asthme persistant léger à modéré avec $60 \% < \text{VEMS} < 90 \%$ de la valeur théorique
- patients déjà traités ou non par corticoïdes inhalés
- patients déjà traités régulièrement par bêta-2 agonistes, cromogliclate de sodium, nédocromil, théophylline ou anti-histaminiques
- réversibilité de l'obstruction bronchique $> 12 \%$ après inhalation de salbutamol 2 x 100 µg

Traitements :

Budésonide Novolizer : 200 µg 2 fois par jour

Budésonide Turbuhaler : 200 µg 2 fois par jour

Effectifs :

	Population ITT	Population per protocole
Budésonide Novolizer	156	152
Budésonide Turbuhaler	159	151
Total	315	303

Critère principal : VEMS mesuré à 12 semaines.

Analyse statistique sur le critère principal : test unilatéral de non-infériorité : le traitement budésonide Novolizer pouvait être considéré comme non-inférieur au traitement de référence si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la

différence entre les traitements était supérieure au seuil de -0,3 litres. Puissance de l'étude : 90 %.

Résultats : VEMS mesuré à 12 semaines

		Budésonide Novolizer	Budésonide Turbuhaler	Différence entre les traitements	IC 95 %
VEMS (litre)	PP	2,70	2,73	-0,03	[-0,19 ; -0,13]
	ITT	2,71	2,74	-0,03	[-0,19 ; -0,13]

La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements (-0,19 l) est supérieure au seuil d'une différence cliniquement non significative (-0,3 l).

Conclusion :

Ces résultats ont montré la non-infériorité du budésonide Novolizer par rapport au budésonide Turbuhaler.

3.2. Effets indésirables

Aucune différence entre le budésonide Novolizer et le budésonide Turbuhaler n'a été observée en ce qui concerne le taux de cortisol urinaire sur 24 heures et les effets indésirables survenus au cours de cette étude.

3.3. Conclusion

Ces résultats ont montré que le budésonide Novolizer (NOVOPULMON NOVOLIZER) est non-inférieur au budésonide Turbuhaler (PULMICORT TURBUHALER) en termes d'efficacité sur le VEMS et n'est pas différent en ce qui concerne le profil de tolérance.

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.

NOVOPULMON NOVOLIZER 200 µg/dose entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe de nombreuses alternatives.

Le service médical rendu par NOVOPULMON NOVOLIZER 200 µg/dose est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

NOVOPULMON NOVOLIZER 200 µg/dose n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à PULMICORT TURBUHALER.

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.

NOVOPULMON NOVOLIZER 200 µg/dose (budésonide sous forme inhalée) est un traitement 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 NOVOPULMON NOVOLIZER 200 µg/dose 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 %