



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 septembre 2005

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par arrêté du 28 avril 2000 publié au JO du 4 mai 2000

RHINOCORT 64 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale **Flacon de 120 doses (CIP : 351 582-2)**

Laboratoire ASTRA ZENECA

budésonide

Liste I

Date de l'AMM : 28 juillet 1999

Date des rectificatifs d' AMM :

28 avril 2004 : modification de la posologie pour la polypose nasosinusienne donnant la possibilité d'administrer la dose journalière en une prise dans les formes peu sévères.

Renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

budésonide

1.2. Indications

Traitement de la rhinite allergique saisonnière ou perannuelle de l'adulte et de l'enfant de plus de 6 ans.

Traitement symptomatique de la polypose nasosinusienne de l'adulte.

(Remarque : l'instillation nasale de budésonide en cas de polypose nasale améliore les symptômes et entraîne une diminution du volume des polypes mais n'a pas fait la preuve de son efficacité dans la diminution du recours à la polypectomie par voie nasale ni dans la prévention de la récurrence de la polypose.

1.3. Posologie

Traitement de la rhinite allergique saisonnière ou perannuelle chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans :

La dose initiale préconisée est de 256 µg en une à deux prises par jour

- soit 2 pulvérisations de 64 µg dans chaque narine une fois par jour (le matin),
- soit 1 pulvérisation de 64 µg dans chaque narine 2 fois par jour (matin et soir).

Le traitement sera poursuivi en s'efforçant d'abaisser progressivement les doses dès l'amélioration des symptômes (en général 1 à 2 semaines). Une doses d'entretien de 64 µg (soit une pulvérisation) dans chaque narine le matin est suffisante dans la plupart des cas.

La mise en route et la durée du traitement sont fonction de l'exposition allergénique.

Traitement symptomatique de la polypose nasosinusienne de l'adulte :

La dose préconisée est de 256 µg en 2 prises par jour, soit 1 pulvérisation de 64 µg dans chaque narine 2 fois par jour (matin et soir)

La dose quotidienne peut être administrée en une prise par jour (soit 2 pulvérisations de 64 µg dans chaque narine) dans les formes peu sévères.

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

Avis du 1^{er} décembre 1999

Dans la rhinite allergique :

Le service médical rendu est modéré.

RHINICORT ne présente pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux corticoïdes locaux par voie nasale

Dans la polypose nasale :

Le service médical rendu est modéré.

RHINICORT présente une amélioration du service médical rendu modeste (niveau III).

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

R : Système respiratoire
R03 : Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
R03B : Autres Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes par inhalation
R03BA : Glucocorticoïdes
R03BA02 : Budésonide

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

RHINOCORT 64 µg/dose est le seul corticoïde administré par voie nasale ayant les indications « traitement des rhinites allergiques saisonnières et perannuelles de l'adulte et de l'enfant » et « traitement symptomatique de la polyposse nasale de l'adulte ».

Deux autres spécialités à base de corticoïde intranasal, FLIXONASE 10 µg/dose (propionate de fluticasone) et NASONEX 10 µg/dose (furoate de mométasone), ont une autorisation de mise sur le marché pour ces indications. A ce jour, ces spécialités sont inscrites sur les listes Sécurité Sociales et Collectivités uniquement dans les indications du traitement des rhinites allergiques saisonnières et perannuelles. Une demande d'inscription dans l'indication du traitement de la polyposse nasale de l'adulte est en cours d'examen par la commission de la Transparence.

3.2.2. Evaluation concurrentielle
Sans objet.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres spécialités indiquées dans le traitement des rhinites allergiques : les anti-histaminiques inhibiteurs des récepteurs H1 à usage systémique, les anti-allergiques actifs par voie locale (à l'exclusion des corticoïdes).

Les autres spécialités indiquées dans la polyposse nasosinusienne : les corticoïdes oraux.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

4.1.1. Rhinite allergique

Deux nouvelles études ont été fournies, elles ont comparé l'efficacité du budésonide à la celle de la mométasone chez des patients adultes, l'une dans des conditions

environnementales, l'autre utilisant un test de provocation allergénique. Seule l'étude environnementale est présentée ci-après, les études avec test de provocation allergénique ne traduisant pas nécessairement l'efficacité clinique des produits.

Etude Bende M. et al. (2002) :

L'objectif de cette étude randomisée, en double-aveugle, versus placebo et en groupes parallèles était de comparer la mométasone (200 µg/j) au budésonide (256 µg/j et 128 µg/j) en termes de symptômes nasaux et débit de pointe inspiratoire nasal (DPIN) chez 438 patients adultes ayant une rhinite allergique perannuelle. Les groupes budésonide et mométasone ont montré une réduction statistiquement significative des symptômes nasaux et une amélioration significative du DPIN. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes budésonide et mométasone concernant l'amélioration des symptômes nasaux. En revanche, le DPIN a été significativement amélioré avec le budésonide 256 µg/j par rapport au budésonide 128 µg/j et à la mométasone. Les trois traitements ont été bien tolérés.

4.1.2. Polypose nasosinusienne

Une nouvelle étude a été fournie dans cette indication. Il s'agit d'une étude supportive, randomisée, versus placebo, en double-aveugle, multicentrique ayant comparé 3 schémas posologiques :

- budésonide Turbuhaler 200µg 1x/j
- budésonide Turbuhaler 200 µg 2x/j
- budésonide Turbuhaler 400 µg 1x/j

Les résultats de cette étude ont montré une efficacité comparable à 4 et 8 semaines chez les patients traités par une dose journalière de 400 µg de budésonide Turbuhaler administrée en une ou deux prises. Ces résultats confirment les résultats de l'étude pivot présentée lors de l'inscription et qui utilisait le budésonide suspension pour pulvérisation nasale aux doses de 128 µg 1x/j, 128 µg 2x/j et 256 µg 1x/j.

4.2. Effets indésirables/Sécurité

L'examen des différents rapports périodiques de pharmacovigilance a conduit à modifier le RCP pour signaler la possibilité de survenue de réactions d'hypersensibilité à type d'urticaire, d'éruption cutanée, de prurit ou d'angioedème .

4.3. Conclusion

Ces nouvelles données ne sont pas de nature à modifier le précédent avis de la commission de la Transparence.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT
--

Données IMS-EPPM (cumul mobile annuel mai 2005)

RHINOCORT 64 µg/dose a fait l'objet de 645.000 prescriptions sur l'année.

La posologie moyenne journalière a été de 4 pulvérisations par jour.

La durée moyenne de traitement par prescription a été de 52 jours.

RHINOCORT a été prescrit principalement dans les rhinites allergiques et vasomotrices (39 %), les allergies (12 %), les rhinites, rhinopharyngites chroniques (11 %), les polyposes nasales (8,5 %), les sinusites chroniques (4 %).

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Service médical rendu

Traitement des rhinites allergiques saisonnières et perannuelles de l'adulte et de l'enfant de plus de 6 ans :

La rhinite allergique n'est pas une maladie grave mais elle peut évoluer vers une dégradation de la qualité de vie.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par RHINOCORT 64 µg/dose dans cette indication est modéré.

Traitement symptomatique de la polypose nasosinusienne de l'adulte :

La polypose nasosinusienne est une affection inflammatoire chronique caractérisée par la croissance de polypes (excroissances muqueuses pseudotumorales bénignes à caractéristiques histopathologiques non spécifiques) qui peuvent être responsables d'une obstruction nasale pouvant altérer progressivement la qualité de vie.

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

Le rapport efficacité/effet indésirable est moyen.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique inscrite au remboursement au sein de la même classe pharmacothérapeutique.

Il s'agit d'un traitement de première intention auquel peut être associé la corticothérapie orale en cures courtes. Le traitement chirurgical est une alternative thérapeutique en cas d'échec de la corticothérapie bien conduite ou de contre-indication à celle-ci.

Le service médical rendu par RHINOCORT 64 µg/dose dans cette indication est modéré.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

6.2.1 Stratégie thérapeutique

➤ Rhinites allergiques

D'après les **recommandations de l'Académie Européenne d'Allergologie (2000)** la stratégie thérapeutique est basée sur la classification des rhinites allergiques en rhinites allergiques saisonnières provoquées principalement par les pollens et rhinites allergiques perannuelles dues principalement aux acariens et aux phanères d'animaux.

La stratégie thérapeutique proposée dans ces recommandations est la suivante :

Chez l'adulte :

- Dans la rhinite allergique saisonnière :
 - *symptômes légers ou occasionnels* : anti-histaminiques H1 ; les cromones peuvent être une alternative.
 - *symptômes modérés ou fréquents* : corticoïde par voie nasale ; ajouter un anti-histaminique H1 en cas de non contrôle des symptômes
 - *symptômes sévères* : association d'un corticoïde intranasal à un anti-histaminique H1 ; lorsque l'association ne permet pas le contrôle des symptômes, un corticoïde par voie orale à court terme ou un autre traitement symptomatique sera ajouté ou l'immunothérapie peut être envisagée.
- Dans la rhinite allergique pérenne :
 - éviction de l'allergène lorsque cela est possible
 - *symptômes légers ou occasionnels* : anti-histaminiques H1
 - *symptômes modérés ou fréquents* : corticoïde par voie nasale, ajouter un anti-histaminique H1 en cas de non contrôle des symptômes
 - *symptômes sévères* : association d'un corticoïde intranasal à un anti-histaminique H1 ; lorsque l'association ne permet pas le contrôle des symptômes, le choix thérapeutique se fera en fonction des symptômes qui persistent
 - *obstruction nasale persistante* : décongestionnant local ou oral en traitement court ou corticoïde oral en traitement court ; en cas d'échec, une turbinectomie peut être envisagée
 - *rhinorrhée persistante* : ipratropium intranasal ; l'immunothérapie peut être envisagée.

Chez l'enfant :

L'éviction de l'allergène et le contrôle de l'environnement sont plus importants que chez l'adulte afin d'éviter de nouvelles sensibilisations ou l'implication d'autres tissus. Les antihistaminiques H1 constituent le traitement médicamenteux de première intention. Si le contrôle des symptômes est insuffisant, le traitement est poursuivi avec un corticoïde nasal, en adaptant la posologie en fonction de l'âge et de l'existence d'un traitement conjoint de l'asthme par corticoïde local. En cas d'échec, l'association d'un corticoïde local et d'un anti-histaminique peut être essayé. En dernier recours, une immunothérapie peut être envisagée.

Dans la stratégie thérapeutique issue des **recommandations ARIA** (« Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma », groupe d'experts internationaux en collaboration avec l'OMS, 2001) une nouvelle classification des rhinites allergiques a été définie en fonction de la durée et l'intensité des symptômes. Ainsi, selon la durée, on distingue les rhinites allergiques intermittentes (symptômes durant moins de 4 jours par semaine et moins de 4 semaines par an) et les rhinites allergiques persistantes (symptômes plus de 4 jours par semaine et plus de 4 semaines par an). Deux stades de gravité sont retenus : avec symptômes légers et avec symptômes modérés à sévères. Environ 1/3 des rhinites allergiques saisonnières et pérennes sont des rhinites allergiques persistantes.

Selon ces recommandations, les anti-histaminiques H1 sont recommandés dans les rhinites allergiques intermittentes légères et modérées-sévères et les formes persistantes légères. Dans les formes persistantes modérées-sévères, les corticoïdes par voie nasale sont proposés en première intention. En seconde intention, après échec du corticoïde nasal, et en cas de symptômes de rhinorrhée, d'éternuement et de démangeaison prépondérants, le corticoïde nasal peut être associé à un antihistaminique H1. Chez l'enfant, les principes du traitement sont les mêmes avec les précautions nécessaires pour éviter les effets-secondaires typiques dans cette tranche d'âge notamment avec les corticoïdes.

➤ **Polypose nasosinusienne**

La polypose nasosinusienne est une maladie inflammatoire chronique de la muqueuse du nez et des sinus, caractérisée par le développement bilatéral de lésions polypeuses dans les cavités sinusiennes (notamment ethmoïdales) et nasales. Les facteurs étiologiques de la polypose nasosinusienne sont divers et mal connus et sa physiopathologie n'est pas encore élucidée.

Les objectifs du traitement sont :

- de diminuer voire d'éliminer les symptômes (obstruction et troubles de l'odorat qui sont les plus gênants) ;
- de réduire la taille des polypes pour restaurer la ventilation des cavités nasales et sinusiennes ;
- de prévenir les récurrences.

Le traitement de la polypose nasosinusienne repose sur la corticothérapie et la chirurgie. L'antibiothérapie doit être utilisée en cas de surinfection mais ne doit pas être considérée comme un traitement de fond.

Actuellement, la place respective de la corticothérapie et de la chirurgie dans la stratégie thérapeutique est toujours débattue. Une stratégie thérapeutique sera définie pour chaque patient en fonction de la gêne symptomatique, du retentissement socio-professionnel, des antécédents et des traitements antérieurs, du contexte et des co-morbidités (asthme, intolérance à l'aspirine, mucoviscidose...), de l'extension des polypes et de leur caractère surinfecté (surinfection bactérienne ou fongique), et du choix du patient.

Dans les formes classiques de polypose nasosinusienne, la corticothérapie locale est le traitement de première intention. En complément, la corticothérapie orale peut être utilisée en cures courtes (limitées à deux ou trois cures annuelles). L'évolution des symptômes guidera la répétition des traitements ou l'option pour un traitement chirurgical.

Bien que certains experts proposent de prescrire une corticothérapie orale en cure courte, en préparation de l'intervention chirurgicale, aucune étude disponible ne valide cette utilisation. De même, aucune étude ne permet de définir la nécessité ou la date de reprise de la corticothérapie locale en post-opératoire. (Recommandations pour la pratique clinique « Les thérapeutiques périopératoires en chirurgie endonasale », Société Française d'ORL et de chirurgie de la face et du cou, octobre 2001).

La chirurgie (polypectomie, ethmoïdectomie) sera particulièrement indiquée en cas d'échec du traitement corticoïde ou de contre-indication à celui-ci ou en cas de qualité de vie très dégradée. La chirurgie permet une amélioration rapide et souvent durable des symptômes, même si les récurrences limitées des polypes sont très fréquentes.

6.2.2 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

RHINOCORT 64 µg/dose est corticoïde administré par voie nasale :

- dans le traitement des rhinites allergiques saisonnières et pérennes, c'est un traitement symptomatique de première intention dans les formes modérées à sévères,
- dans le traitement de la polypose nasosinusienne, c'est un traitement symptomatique de première intention visant à réduire la gêne fonctionnelle occasionnée par les polypes, il n'a pas démontré d'effet en termes de prévention des récurrences de la polypose.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription et délivrance.

Taux de remboursement : 35%