



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 septembre 2005

NASONEX 50 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale
Flacon de 120 doses (code CIP : 343 012-6)

Laboratoire SCHERING PLOUGH

mométasone (furoate de) monohydratée

Liste I

Date de l'AMM : 19 février 1997

Date des rectificatifs d' AMM :

8 novembre 1999 : extension de la prescription au enfants de plus de 3 ans.

19 novembre 2002 : Effets indésirables

27 avril 2004 : Effets indésirables.

3 février 2005 : nouvelle indication dans le traitement symptomatique de la polypose nasosinusienne de l'adulte.

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle indication
« traitement symptomatique de la polypose nasosinusienne de l'adulte ».

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

mométasone (furoate de) monohydratée

1.2. Indications

Rhinite allergique, saisonnière ou perannuelle, de l'adulte et de l'enfant de plus de 3 ans.

Traitement symptomatique de la polypose nasosinusienne de l'adulte.

1.3. Posologie

Rhinite allergique :

- Adulte et enfant de plus de 12 ans : la dose préconisée est de 200 µg par jour, soit 2 pulvérisations de 50 µg, dans chaque narine, 1 fois par jour le matin. Elle peut être diminuée à 100 µg par jour une fois l'amélioration des symptômes obtenue.
- Enfant entre 3 et 11 ans : la dose préconisée est de 100 µg par jour, soit une pulvérisation de 50 µg dans chaque narine une fois par jour le matin.

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

Polypose nasosinusienne :

La dose préconisée est de 400 µg en 2 prises par jour, soit 2 pulvérisations de 50 µg dans chaque narine, 2 fois par jour. Une fois l'amélioration des symptômes obtenue, il est recommandé de diminuer la dose à 200 µg par jour soit 2 pulvérisations de 50 µg dans chaque narine, 1 fois par jour.

La tolérance et l'efficacité du furoate de mométasone dans le traitement de la polypose nasale chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été évaluées.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

R	: Système respiratoire
R01	: Préparation nasale
R01A	: Décongestionnants et autres préparations à usage topique
R01AD	: Corticoides
R01AD09	: Mométasone

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Spécialités à base de corticoïde indiquées dans le traitement des rhinites allergiques et le traitement symptomatique de la polypose nasosinusienne :

Budésonide : RHINOCORT 64 µg/dose, suspension pour pulvérisation nasale (120 doses)
Fluticasone : FLIXONASE 50 µg/dose (extension d'indication dans la polyposse nasosinusienne examinée conjointement par la commission de la Transparence)

2.2.2. Evaluation concurrentielle
Sans objet.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Deux études (P01925 et P01926) ayant le même protocole et comparant le furoate de mométasone 200 µg 1x/j et 2x/j au placebo ont été versées au dossier. Une étude complémentaire (Q99-925-01) a comparé le furoate de mométasone 200 µg 1x/j au placebo.

3.1.1. Etudes P01925 et P01926

Objectif des études : Evaluer l'efficacité et la tolérance de 2 doses de furoate de mométasone, 200 µg 1 fois par jour et 2 fois par jour versus placebo.

Méthodologie : études randomisées, en double-aveugle et multicentriques.

Patients inclus : un total de 664 patients de plus de 18 ans ayant une polypose nasale bilatérale, ne conduisant pas à une obstruction nasale complète ou presque complète. Le score de congestion/obstruction nasale devait être 2 (modéré) chaque jour au cours des 7 derniers jours avant randomisation.

Traitements :

Les patients ont été répartis en 3 groupes :

- furoate de mométasone 200 µg 1x/j (n=217)
- fuorate de mométasone 200µg 2x/j (n=224)
- placebo (n=223)

Durée du traitement : 4 mois

Critères de jugement principaux :

- évolution moyenne du score de congestion/obstruction après 1 mois de traitement (score de 0=aucun symptôme à 3=symptôme sévère)
- évolution moyenne du score total de la taille des polypes (par addition des scores des polypes à droite et à gauche) après 4 mois de traitement.

Une échelle de score en 3 points a été utilisée :

- 0=aucun polype ;
- 1=polypes dans le méat médian, n'atteignant pas le dessous du bord inférieur du cornet médian ;
- 2=polypes atteignant le dessous du bord inférieur du cornet médian mais pas le bord inférieur du cornet inférieur ;
- 3=gros polypes atteignant ou restant au-dessous du bord inférieur du cornet inférieur ou polypes moyens atteignant le cornet médian.

Critères de jugement secondaires :

- évolution moyenne du score de la perte de l'odorat après 1 mois de traitement
- évolution moyenne du score de la rhinorrhée antérieure
- évolution moyenne du score de la rhinorrhée postérieure
- évolution moyenne du score du débit de pointe inspiratoire nasal (DPIN)

Résultats :

➤ Critères principaux :

Evolution moyenne du score de congestion/obstruction et de la taille des polypes après 1 mois de traitement

Critère	Furoate de mométasone 200 µg 1x/j (A)		Furoate de mométasone 200 µg 2x/j (B)		Placebo (C)		p		
	n	Variation (%)	n	Variation (%)	n	Variation (%)	(A-B)	(A-C)	(B-C)
Etude P01925									
Congestion/obstruction Après 1 mois	113	-0,47 (-21,4%)	122	-0,61 (-27,5%)	114	-0,24 (-11,5%)	0,039	0,001	<0,001
Taille des polypes après 4 mois*	113	-1,13 (-33,0%)	121	-0,95 (-27,2%)	114	-0,49 (-16,9%)	0,342	<0,001	0,011
Etude P01926									
Congestion/obstruction Après 1 mois	100	-0,42 (-19,8%)	100	-0,66 (-28,8%)	104	-0,23 (-7,7%)	0,001	0,010	<0,001
Taille des polypes après 4 mois*	100	-0,76 (-19,0%)	101	-0,98 (-25,3%)	104	-0,67 (-15,8%)	0,212	0,602	0,078

* : dernière valeur connue pour le patient

Dans les deux études, le furoate de mométasone aux doses de 200 µg 1x/j et 200µg 2x/j a été significativement supérieur au placebo sur l'évolution moyenne du score de congestion/obstruction, après 1 mois de traitement. Les résultats des deux études divergent en ce qui concerne l'évolution de la taille des polypes après 4 mois de traitement : les résultats ont montré une différence significative en faveur du furoate de mométasone, quelle que soit la dose, par rapport au placebo dans l'étude P01925 alors qu'aucune différence n'a été mise en évidence dans l'étude P01926. Une nouvelle analyse des résultats de l'étude P01926, prenant en compte des différences observées sur les valeurs basales entre les groupes, a été réalisée (ANCOVA). Celle-ci a mis en évidence la supériorité de la dose de 200 µg 2x/j, par rapport au placebo, sur la diminution de la taille des polypes mais n'a pas modifié les résultats pour la dose 200 µg 1x/j.

La dose de 200 µg 2x/j a été significativement supérieure à la dose de 200 µg 1x/j sur les symptômes de congestion/obstruction, mais pas sur la taille des polypes.

➤ Critères secondaires

Evolution du débit de pointe inspiratoire nasal (DPIN)

DPIN (L/min)	Furoate de mométasone 200 µg 1x/j (A)		Furoate de mométasone 200 µg 2x/j (B)		Placebo (C)		p		
	n	moyenne	n	moyenne	n	moyenne	(A-B)	(A-C)	(B-C)
Etude P01925									
Valeur initiale	113	87,6	121	92,7	114	83,9			
Variation après 1 mois*	113	21,1	121	25,1	114	10,3	0,271	0,003	<0,001
Etude P01926									
Valeur initiale	101	102,1	100	95,4	104	97,7			
Variation après 1 mois*	101	16,7	100	25,6	104	5,4	0,006	<0,001	<0,001

* : dernière valeur connue pour le patient

Après 1 mois de traitement, le furoate de mométasone a été significativement supérieur au placebo pour améliorer l'odorat, dans les 2 études, lorsqu'il a été utilisé à la dose de 200 µg 2x/j et uniquement dans l'étude P01925 pour le dosage 200 µg 1x/j.

Dans les 2 études, le furoate de mométasone utilisé à la dose de 200 µg 2x/j a été significativement supérieur au placebo pour diminuer la rhinorrhée antérieure et postérieure. A la dose de 200 µg 1x/j, le furoate de mométasone a été significativement supérieur au placebo pour diminuer la rhinorrhée antérieure et postérieure dans l'étude P01925 et uniquement pour diminuer la rhinorrhée antérieure dans l'étude P01926.

3.1.2. Etude Q99-925-01

Objectif de l'étude : Evaluer l'efficacité et la tolérance du furoate de mométasone 200 µg 1 fois par jour versus placebo

Méthodologie : étude randomisée, en double-aveugle et multicentrique.

Patients inclus : 298 patients randomisés, de plus de 18 ans ayant une polypose nasale bilatérale ne devant pas conduire à une obstruction nasale complète ou presque complète. Le score de congestion/obstruction nasale devait être 2 (modéré) 4 jours par semaine pendant le dernier mois avant l'inclusion, à l'inclusion et à la visite avant mise sous traitement.

Traitements :

Les patients ont été répartis en 2 groupes :

- furoate de mométasone 200 µg 1x/j (n=153)
- placebo (n= 145)

Durée du traitement : 4 mois

Critères de jugement :

- évolution moyenne du score de congestion/obstruction après 1 mois de traitement (critère principal, voir description plus haut)
- évolution moyenne du score total de la taille des polypes après 4 mois de traitement (critère secondaire, voir description plus haut).

Résultats :

Evolution des score de congestion/obstruction nasale après 1 mois de traitement et de la taille des polypes après 4 mois de traitement

Critère de jugement	Furoate de mométasone 200 µg 1x/j		Placebo		p
	n	Moyenne (variation en %)	n	Moyenne (variation en %)	
Congestion/obstruction Matin :					
Valeur basale	152	2,00	138	1,98	
Variation après 1 mois	152	-0,10 (-19,4%)	138	-0,09 (-4,3%)	<0,001
Soir :					
Valeur initiale	152	1,84	138	1,85	
Variation après 1 mois	152	-0,39 (-18,8%)	138	-0,12 (-4,4%)	<0,001
Taille des polypes:					
Valeur initiale	152	1,85	139	1,94	
Variation après 4 mois	152	-0,35 (-20,0%)	139	-0,12 (-5,3%)	0,001

Le furoate de mométasone a été significativement supérieur au placebo pour diminuer les symptômes de congestion/obstruction après 1 mois et la taille des polypes après 4 mois de traitement.

3.2. Effets indésirables/Sécurité

Les effets indésirables sont principalement locaux avec la possibilité de survenue d'épistaxis, d'irritation ou sensation de brûlure nasale, de sécheresse de la muqueuse nasale.

Le risque d'effets systémiques liés au furoate de mométasone administré par voie nasale n'est pas exclu. Le retentissement clinique à long terme n'est pas établi.

3.3. Conclusion

Le laboratoire a fourni 3 études comparant le furoate de mométasone à la dose de 200 µg 1 fois/j ou 2 fois/j au placebo chez des patients ayant une polyposse nasosinusienne modérée. Il s'agit d'études randomisées, réalisées en double-aveugle, contrôlées versus placebo, multicentriques et ayant inclus des patients ayant une polyposse nasosinusienne bilatérale modérée.

Ces études ont montré l'efficacité du furoate de mométasone, par rapport au placebo, quelle que soit la dose utilisée, sur l'amélioration des symptômes de congestion/obstruction nasale évalués après 1 mois de traitement (critère principal de ces études) : le score de congestion/obstruction par rapport à la valeur initiale a diminué d'environ 20 % avec la dose 200 µg 1 fois/j, 28 % avec la dose 200 µg 2 fois /j et 4 à 11 % avec le placebo. Les 2 études ayant comparé les 2 doses de furoate de mométasone ont montré une efficacité

significativement plus importante lorsque le furoate de mométasone est administré à la dose de 200 µg 2 fois/j.

Dans ces 2 études, le furoate de mométasone 200 µg 2 fois/j a été significativement supérieur au placebo pour diminuer la taille des polypes avec 25-27 % de diminution du score par rapport à l'état initial contre 16-17 % environ pour le placebo. Une différence significative sur ce critère a été observée en faveur de la dose 200 µg 1 fois/j versus placebo dans 2 études sur les 3. Un effet favorable et significatif du furoate de mométasone 200 µg 2x/j a été observé versus placebo sur la réduction de la rhinorrhée antérieure et postérieure.

Les effets indésirables du furoate de mométasone par voie intra-nasale sont principalement locaux mais le risque d'effets systémiques n'est pas exclu.

Le furoate de mométasone aux doses de 200 µg 2x/j et 200 µg 1x/j a donc montré sa bonne tolérance et son efficacité vis à vis du placebo en termes réduction des symptômes de congestion/obstruction nasale et sur la rhinorrhée après 1 mois de traitement et, dans une moindre mesure, sur la diminution de la taille des polypes après 4 mois de traitement.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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.

Trois études ont montré la supériorité du furoate de mométasone aux doses de 200 µg 1x/j et 2x/j, par rapport au placebo, sur l'amélioration des symptômes de congestion/obstruction nasale évalués après 1 mois de traitement. Le score de congestion/obstruction, par rapport à la valeur initiale, a diminué d'environ 20 % avec la dose 200 µg 1 fois/j, 28 % avec la dose 200 µg 2 fois/j et 4 à 11 % avec le placebo. Les effets indésirables sont principalement locaux mais le risque d'effets systémique d'un corticoïde administré par voie nasale n'est pas exclu.

Le rapport efficacité/effets indésirable est modéré.

Il existe une alternative thérapeutique dans 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 NASONEX 50 µg/dose est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

NASONEX 50 µg/dose n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V), en termes d'efficacité et de tolérance, par rapport à RHINOCORT 64 µg/dose.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Stratégie thérapeutique

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 récives.

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 récives limitées des polypes sont très fréquentes.

4.3.2. Place dans la stratégie thérapeutique

NASONEX est corticoïde administré par voie nasale, c'est un traitement de première intention visant à réduire la gêne fonctionnelle occasionnée par les polypes. NASONEX n'a pas démontré d'effet en termes de prévention des récives de la polypose.

4.4. Population cible

Il existe très peu d'enquêtes épidémiologiques permettant d'évaluer précisément la prévalence de la polypose nasale, et plus précisément de la polypose nasale symptomatique, justifiant par conséquent une prise en charge thérapeutique. Trois études épidémiologiques européennes ont estimé de 1,3 à 4,3 % la prévalence des polypes nasaux en population générale.

Une étude épidémiologique française (Klossek J. et al., 2005) a été réalisée à l'aide d'un questionnaire validé constitué d'un algorithme de dépistage, sur un échantillon de 10.033 sujets adultes représentatifs de la population française. La prévalence de la polypose nasosinusienne symptomatique a été estimée à environ 2 % de la population générale adulte soit environ 900.000 patients (données INED 2004).

Le laboratoire a basé sa proposition de population cible sur les diagnostics de polypose nasosinusienne enregistré par l'IMS-EPPM (222.000 diagnostics d'après le cumul mobile annuel automne 2004), cependant, la commission a considéré l'étude épidémiologique française de Klossek plus pertinente pour le calcul de la population cible.

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'extension d'indication au traitement symptomatique de la polypose nasosinusienne de l'adulte.

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

Taux de remboursement : 35%