

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 septembre 2015

RHINOCORT 64 µg/dose, suspension pour pulvérisation nasale

Flacon de 120 doses (CIP : 34009 351 582 2 2)

Laboratoire ASTRA ZENECA

DCI	Budésonide
Code ATC (2014)	R01AD05 (corticoïde décongestionnant des voies nasales)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« 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 nasale de l'adulte. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure nationale) : 28/07/1999 Rectificatif du 15/02/2013 (modification des rubriques 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	R R03 R03B R03BA R03BA02	Système respiratoire Préparations nasales Décongestionnants et autres préparations à usage topique Corticoïdes Budésonide
----------------	--------------------------------------	---

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité RHINOCORT 64 µg/dose réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 04/05/2010. Renouvellement conjoint aux spécialités PULMICORT TURBUHALER 100, 200 et 400 µg/dose, PULMICORT 0,5 et 1 mg/2 ml et ENTOCORT 3 mg par effet de rappel de gamme (avis séparés).

Lors du dernier examen de cette spécialité dans le cadre d'une demande de renouvellement d'inscription (avis du 9/03/2011), la Commission a considéré que le service médical rendu par RHINOCORT restait modéré dans les deux indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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 nasale 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). »

03.2 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 dose 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 nasale chez 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. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► En novembre 2010, le groupe de travail de pharmacovigilance de l'EMA (Pharmacovigilance Working Party) a réévalué le risque d'événements indésirables systémiques associés à l'utilisation des corticoïdes inhalés et intranasaux, incluant les risques d'effets indésirables psychiatriques et comportementaux. Cette réévaluation a conduit à l'harmonisation de l'ensemble des RCP des corticoïdes administrés par voie inhalée et intranasale, en raison d'une hétérogénéité de l'information portant sur ces risques selon les spécialités.

Concernant les formes intranasales, le groupe de travail a demandé que figure dans les RCP de ces spécialités :

- Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : des exemples précis d'effets indésirables psychiatriques et systémiques, et la nécessité de surveiller la croissance des enfants recevant ce traitement ;
- Rubrique 4.8 Effets indésirables : la mention du risque d'effets indésirables systémiques, en particulier lors des traitements prolongés à forte dose, et du risque de retard de croissance chez l'enfant.

Le RCP de RHINOCORT a donc été modifié en février 2013 afin que soient mentionnés les risques suivants (cf. annexe) :

- Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : « Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitement au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie nasale. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important qu'avec les corticoïdes oraux et peut varier en fonction de la susceptibilité individuelle et de la composition de la spécialité corticoïde utilisée. Les effets systémiques possibles sont syndrome de Cushing ou symptômes cushingoïdes, amincissement cutané, hématomes sous cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant). »
- Rubrique 4.8 effets indésirables : « Fréquence très rare : cataracte et glaucome. »

► Par ailleurs, suite aux conclusions du PSUR Worksharing de novembre 2011, une demande de variation de l'AMM a été soumise à l'ANSM en février 2012 afin d'ajouter au sein du paragraphe 4.5 Interactions médicamenteuses du RCP, une information relative au métabolisme par le cytochrome CYP3A4 (demande toujours en cours d'évaluation) :

« Le budésonide est principalement métabolisé par le cytochrome CYP P450 3A4. Les inhibiteurs de cet enzyme tels que le kétoconazole et l'itraconazole peuvent donc augmenter de plusieurs facteurs les concentrations plasmatiques du budésonide. En l'absence de données supportant une recommandation posologique, la prise concomitante de ces médicaments doit être évitée. Si l'association ne peut être évitée, l'intervalle entre les deux traitements devra être le plus long possible. Une réduction de la dose de budésonide peut également être envisagée. »

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel été 2014), RHINOCORT 64 µg/dose a fait l'objet de 489 683 prescriptions sur une année. La posologie moyenne journalière a été de 4 pulvérisations. Cette spécialité a été majoritairement prescrite dans la rhinite allergique et vasomotrice (31 %), l'allergie sans précision (14 %), la rhinopharyngite aiguë (12 %), les sinusites chroniques (7%), les polyposes nasales (6%) et la rhinite, la rhinopharyngite ou la pharyngite chronique (6 %).

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission le 9 mars 2011, la place de RHINOCORT dans la stratégie thérapeutique de la rhinite allergique et de la polypose nasale n'a pas été modifiée.

► Rhinite allergique saisonnière ou perannuelle chez l'adulte :

Le traitement médicamenteux de la rhinite allergique fait appel à 4 grandes familles thérapeutiques : glucocorticoïdes, antihistaminiques, anti-leucotriènes et vasoconstricteurs.

Les **recommandations ARIA**^{1,2,3} (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*, consensus endossé par l'OMS) proposent une classification des rhinites allergiques basée sur :

- la durée des symptômes, permettant la distinction entre les formes intermittentes (symptômes < 4 jours par semaine ou < 4 semaines par an) et celles persistantes (symptômes > 4 jours par semaine et > 4 semaines par an) ;
- la sévérité des symptômes, permettant la distinction entre les formes légères et celles modérée à sévères.

Selon ces recommandations, les corticoïdes intranasaux sont des traitements de première intention de la rhinite persistante, quelle que soit la sévérité des symptômes, et de la rhinite intermittente modérée-sévère.

Antérieurement à cette classification apparue en 2001, la classification traditionnellement retenue distinguait les rhinites allergiques saisonnières, provoquées principalement par les pollens, et les rhinites allergiques perannuelles, dues principalement aux acariens et aux phanères d'animaux.

L'**Académie Européenne d'Allergologie**^{4,5} (2000) a retenu cette classification. D'après ses recommandations, les corticoïdes par voie nasale sont des traitements de première intention dans

¹ Bousquet et al. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). Allergy 2008;63(Suppl. 86):8-160.

² Brożek JL. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. J Allergy clin Immunol 2010 ;126 :466-76.

³ Bousquet et al. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) : Achievements in 10 years and future needs. J Allergy Clin Immunol. 2012 Nov;130(5):1049-62.

⁴ Van Cauwenberge P et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy.2000; 55(2):116-34.

la rhinite allergique modérée et sévère, qu'elle soit saisonnière ou perannuelle, aussi bien chez l'adulte que l'enfant. Dans les formes légères, ce sont des traitements de seconde intention après les antihistaminiques.

En France, « Les recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique » ont été publiées en 2010 par la **Société Française d'Allergologie** (SFA)^{6,7}. Ces recommandations sont basées sur celles du consensus ARIA 2008, adaptées par le groupe de travail au contexte national. La classification des rhinites allergiques (RA) proposée distingue selon leur durée et leur intensité :

- les RA intermittentes, si elles durent moins de 4 semaines consécutives par an. Sinon elles sont dites RA persistantes ;
- les RA sévères si elles retentissent sur la qualité de vie du patient. Sinon elles sont dites RA légères.

Cette classification adaptée d'ARIA n'exclut pas celle qui distinguait RA saisonnières *versus* RA perannuelles.

D'après ces recommandations, les glucocorticoïdes locaux sont indiqués en première intention en cas de RA sévère. En opposition avec la recommandation ARIA, il est proposé de ne pas traiter les RA légères, qui par définition n'altèrent pas la qualité de vie.

► Traitement symptomatique de la polypose nasale⁸ :

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. Le choix de la stratégie thérapeutique repose avant tout sur la sévérité des symptômes.

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.

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.

⁵ Roberts G et al. Paediatric rhinitis : position paper of the European Academy of allergy and Clinical Immunology. Allergy 2013; DOI: 10.1111/all.12235.

⁶ Braun J.J. Devillier P. Wallaert, B. et al. Recommandation pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et pathophysiologie exclues) – Texte long. Revue des Maladies Respiratoires 2010; 27:S79-S105.

⁷ En partenariat avec la SFRL-CCF (société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou), la SFDRMG (Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale) et la SFP (Société Française de Pédiatrie).

⁸ Fokkens W. Lund V. Mullol J et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinology 50 :1-12, 2012.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 9 mars 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

Traitement de la rhinite allergique saisonnière ou perannuelle 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 dans les formes modérées à sévères de rhinites allergiques saisonnières et perannuelles.
- ▮ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RHINOCORT reste modéré dans le 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 nasale chez 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 s'agit d'un traitement de première intention. Le traitement chirurgical est une alternative thérapeutique en cas d'échec de la corticothérapie bien conduite ou de contre-indication à celle-ci.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques dans la même classe pharmacothérapeutique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RHINOCORT reste modéré dans le traitement symptomatique de la polypose nasale chez l'adulte.

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 30 %

▮ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

RCP en vigueur lors de la dernière réinscription en mars 2011	RCP en vigueur depuis le rectificatif d'AMM du 15 Février 2013
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> Chez l'enfant, en cas de traitement prolongé, il convient de rester vigilant sur les risques de retentissement sur la croissance. Le risque d'effets systémiques, de freination cortico-surrénalienne et de retentissement sur la croissance est majoré en cas d'administration concomitante d'une corticothérapie par voie inhalée ou <i>a fortiori</i> par voie systémique. L'administration conjointe de corticoïdes par voie nasale chez les patients sous corticothérapie orale au long cours ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïdes par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie générale. L'administration locale par voie nasale de corticoïdes n'est pas recommandée chez les patients ayant présenté récemment une ulcération de la cloison nasale, ou ayant subi une intervention ou un traumatisme au niveau du nez, tant que la guérison n'est pas complète. Ce médicament contient du sorbate de potassium et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma). [...]	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> Chez l'enfant, en cas de traitement prolongé, il convient de rester vigilant sur les risques de retentissement sur la croissance. Le risque d'effets systémiques, de freination cortico-surrénalienne et de retentissement sur la croissance est majoré en cas d'administration concomitante d'une corticothérapie par voie inhalée ou <i>a fortiori</i> par voie systémique. Des effets systémiques peuvent apparaître lors de traitement au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie nasale. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important qu'avec les corticoïdes oraux et peut varier en fonction de la susceptibilité individuelle et de la composition de la spécialité corticoïde utilisée. Les effets systémiques possibles sont syndrome de Cushing ou symptômes cushingoïdes, amaigrissement cutané, hématomes sous cutanés, insuffisance surrénalienne, retard de croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité osseuse, cataracte et glaucome et plus rarement, troubles psychologiques et du comportement comprenant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant). L'administration conjointe de corticoïdes par voie nasale chez les patients sous corticothérapie orale <u>au long cours</u> ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïdes par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie générale. L'administration locale par voie nasale de corticoïdes n'est pas recommandée chez les patients ayant présenté récemment une ulcération de la cloison nasale, ou ayant subi une intervention ou un traumatisme au niveau du nez, tant que la guérison n'est pas complète. Ce médicament contient du sorbate de potassium et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma). [...]

4.8. Effets indésirables

Effets locaux

Possibilité d'épistaxis, d'irritation nasale, de sécheresse de la muqueuse nasale.

Ont été décrits des cas d'infections nasales et pharyngées à *Candida albicans* lors de traitement par corticoïdes locaux. Il est préférable dans ce cas d'interrompre la corticothérapie par voie nasale et d'envisager la mise en route d'un traitement adapté.

De rares cas de perforation du septum ou d'hypertonie oculaire ont été rapportés avec les corticoïdes administrés par voie nasale.

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées à type d'urticaire, rash cutané, prurit ou angioedème.

Effets systémiques

Lors de l'administration au long cours de budésonide, un retentissement systémique et sur la croissance en particulier chez l'enfant, ne sont pas exclus. Ce risque est majoré en cas d'administration concomitante d'une corticothérapie par voie inhalée ou à fortiori par voie systémique.

Le risque d'insuffisance corticotrope latente après administration prolongée devra être considéré en cas d'infection intercurrente, d'accident ou d'intervention chirurgicale.

4.8. Effets indésirables

Effets locaux

Possibilité d'épistaxis, d'irritation nasale, de sécheresse de la muqueuse nasale.

Ont été décrits des cas d'infections nasales et pharyngées à *Candida albicans* lors de traitement par corticoïdes locaux. Il est préférable dans ce cas d'interrompre la corticothérapie par voie nasale et d'envisager la mise en route d'un traitement adapté.

De rares cas de perforation du septum ou d'hypertonie oculaire ont été rapportés avec les corticoïdes administrés par voie nasale.

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées à type d'urticaire, rash cutané, prurit ou angioedème.

Effets systémiques

Lors de l'administration au long cours de budésonide, un retentissement systémique et sur la croissance en particulier chez l'enfant, ne sont pas exclus (voir rubrique 4.4). Ce risque est majoré en cas d'administration concomitante d'une corticothérapie par voie inhalée ou à fortiori par voie systémique.

Le risque d'insuffisance corticotrope latente après administration prolongée devra être considéré en cas d'infection intercurrente, d'accident ou d'intervention chirurgicale.

Fréquence très rare : cataracte et glaucome.