



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 mai 2017

dipropionate de bécloéthasone

MIFLASONE 100 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule

B/ 60 gélules avec inhalateur (CIP : 34009 348 455 3 6)

MIFLASONE 200 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule

B/ 60 gélules avec inhalateur (CIP : 34009 348 458 2 6)

MIFLASONE 400 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule

B/ 60 gélules avec inhalateur (CIP : 34009 356 595 5 2)

Laboratoire SANDOZ SAS

Code ATC	R03BA01 (médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, par inhalation)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure nationale) : MIFLASONE 100 et 200 µg, poudre pour inhalation en gélule : 3 août 1993 MIFLASONE 400 µg, poudre pour inhalation en gélule : 22 février 2001 Rectificatif le 28/01/2013 (modifications du RCP)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	R R03 R03B R03BA R03BA01	Système respiratoire Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, par inhalation Glucocorticoïdes Béclométasone

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites par tacite reconduction sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 13/08/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 07/11/2012, la Commission a considéré que le SMR de MIFLASONE restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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.

Dans l'asthme persistant léger de l'enfant, en l'absence de données définitives sur les conséquences sur la croissance et le métabolisme osseux de l'administration d'un corticoïde par voie inhalée, il est souhaitable de débiter un traitement continu de fond par une cromone avant de passer, en cas d'échec, à un traitement corticoïde inhalé.

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. »

03.2 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 :

- chez l'adulte : 400 et 1000 µg par jour.
- chez l'enfant : 200 et 500 µg par jour.

Dans l'asthme persistant sévère, la dose initiale préconisée se situe jusqu'à :

- chez l'adulte : 2000 µg par jour.
- chez l'enfant : 1000 µg par jour.

Rythme d'administration :

La dose quotidienne peut être répartie en 2 prises par jour.

En cas d'asthme instable, la dose et le nombre de prises devront être augmentés jusqu'à une administration en 3 à 4 prises par jour en fonction de l'état clinique du patient. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2011).

Au cours de cette période, l'exposition des patients aux traitements a été estimée à 205 137 patients/années.

Des évènements indésirables faisant déjà l'objet d'une surveillance particulière ont été rapportés tels que :

- 1 cas de BPCO
- 1 cas d'ostéonécrose
- 1 cas de cataracte
- 3 cas d'effets tératogènes

Un nouveau signal a été rapporté :

- 6 cas de pneumonie : aucun lien de causalité entre la béclométhasone et la pneumonie n'a été mis en évidence.

De plus, deux références ont été identifiées par le laboratoire dans le cadre d'une recherche bibliographique :

- Zhang et al. (2014) ¹ montrant que les corticoïdes inhalés (CI) étaient associés à une diminution significative de la vitesse de croissance linéaire d'enfants atteints d'asthme persistant sur une période de traitement d'un an.
- Kowalski et al. (2016) ² mettant en évidence une diminution de la sécrétion surrénalienne de cortisol par l'utilisation de CI et notamment de béclométhasone.

¹ Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jul 17;(7):CD009471.doi:10.1002/14651858.CD009471.pub2.

² Kowalski ML, Wojciechowski P, Dziewonska M, Rys P. Adrenal suppression by inhaled corticosteroids in patients with asthma: A systematic review and quantitative analysis. Allergy Asthma Proc. 2016 Jan-Feb;37(1):9-17. doi: 10.2500/aap.2016.37.3912.

Les effets indésirables rapportés dans ces deux références sont des effets connus et déjà décrits dans les RCP de MIFLASONE, notamment dans la section « Précaution d'emploi ».

► Depuis le précédent examen par la Commission, des modifications du RCP ont été réalisées concernant notamment les rubriques « Effets indésirables » et « Mises en garde et précautions d'emploi ».

Ces modifications mentionnent la survenue possible d'effets systémiques lors de traitement au long cours avec des doses élevées de corticoïdes par voie inhalée. Le risque de retentissement systémique reste néanmoins moins important avec les corticoïdes inhalés qu'avec les corticoïdes oraux. 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).

► L'ensemble de ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2016), MIFLASONE a fait l'objet de 65 675 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'asthme persistant et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{3,4,5,6}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 7/11/2012, la place de MIFLASONE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

³ Afssaps et ANAES. Recommandations pour la pratique clinique. Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents, Septembre 2004.

⁴ Global initiative for asthma; Global strategy for asthma management and prevention, 2016.

⁵ European Respiratory Society/American Thoracic Society. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014; 43:343–373

⁶ Société de pneumologie de langue française. Mise à jour des recommandations (2015) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes et adolescents (de 12 ans et plus) sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF). Revue des Maladies Respiratoires (2016) 33, 271—278.

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 07/11/2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'asthme persistant se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation de la qualité de vie. Il peut exceptionnellement engager le pronostic vital du patient.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MIFLASONE reste important dans l'indication de l'AMM

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 l'indication de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.