



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 juillet 2016

bilastine

INORIAL 20 mg, comprimé

B/10 (CIP : 34009 499 138 7 9)

B/30 (CIP : 34009 499 140 1 2)

Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT

Code ATC	R06AX29 (Autres antihistaminiques à usages systémique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement symptomatique de la rhino-conjonctivite allergique (saisonnière et perannuelle) et de l'urticaire. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	01/04/2011 (procédure décentralisée) Rectificatif du 28/06/2013 modifiant la rubrique 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques »	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II	
Classification ATC	R R06 R06A R06AX R06AX29	Système respiratoire Antihistaminiques à usage systémique Antihistaminiques à usage systémique Autres antihistaminiques à usages systémiques Bilastine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 28/10/2011 (JO du 28/10/2011).

Dans son avis d'inscription du 08/06/2011, la Commission a considéré que le SMR d'INORIAL était modéré dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement symptomatique de la rhino-conjonctivite allergique (saisonnière et perannuelle) et de l'urticaire. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 08/03/2014 au 07/03/2015). Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

► Le RCP a été modifié le 07/10/2015 (version française en attente) :

Rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction » :

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. L'importance des interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction est attendue comme étant similaire dans la population pédiatrique de 12 à 17 ans.

Rubrique « Grossesse et allaitement » :

L'excrétion de la bilastine dans le lait maternel n'est pas connue. L'excrétion de la bilastine dans le lait chez l'animal n'a pas été étudiée. La décision soit d'arrêt ou d'abstention du traitement par INORIAL 20 mg, comprimé devra être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Rubrique « Effets indésirables » :

De fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : palpitations et tachycardie qui ont été observées pendant la période après-commercialisation. »

Description des effets indésirables d'intérêt

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été pour deux fréquents (somnolence et mal de tête) et pour deux peu fréquents (vertige et fatigue). Leur fréquence pour bilastine versus placebo étaient de 3,06 % versus 2,86 % pour la somnolence ; 4,01 % versus 3,38 % pour les maux de tête ; 0,83 % versus 0,59 % pour le vertige, et 0,83 % versus 1,32 % pour la fatigue.

Presque tous les effets indésirables ont été observés avec une incidence similaire chez des patients traités par bilastine 20 mg ou placebo.

Les informations rassemblées pendant la surveillance après-commercialisation ont confirmé le profil de tolérance observé pendant le développement clinique.

Population pédiatrique

Pendant le développement clinique la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez les adolescents (de 12 à 17 ans) ont été les mêmes que ceux observés chez les adultes. Les informations recueillies dans cette population (adolescents) pendant la surveillance après commercialisation ont confirmé les résultats des essais cliniques.

► Le dernier PGR (avril 2015) n'a pas été modifié par rapport à la version précédente.

Il n'y a pas de risque identifié important dans ce PGR.

Les risques potentiellement importants incluent :

- les vertiges

- la somnolence
- l'allongement de l'intervalle QT

Les risques potentiellement importants suivants sont en attente d'approbation (version 06.02) :

- la tachycardie
- les palpitations

Les informations sont manquantes pour :

- une utilisation chez les femmes enceintes et allaitantes
- une utilisation chez les enfants.

▮ 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 2015), INORIAL a fait l'objet de 1.004.932 prescriptions.

INORIAL a été majoritairement prescrit dans les rhinites allergiques, sans précision (32 % des prescriptions) et les allergies, sans précision (18 %).

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 08/06/2011, la place d'INORIAL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

D'après les **recommandations de l'Académie Européenne d'Allergologie (2000)**¹, la stratégie thérapeutique est fondée 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* : antihistaminiques H1 ; les cromones peuvent être une alternative.
 - *symptômes modérés ou fréquents* : corticoïde par voie nasale ; ajouter un antihistaminique H1 en cas de non contrôle des symptômes
 - *symptômes sévères* : association d'un corticoïde intranasal à un antihistaminique 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 perannuelle :
 - éviction de l'allergène lorsque cela est possible
 - *symptômes légers ou occasionnels* : antihistaminiques H1
 - *symptômes modérés ou fréquents* : corticoïde par voie nasale, ajouter un antihistaminique H1 en cas de non contrôle des symptômes
 - *symptômes sévères* : association d'un corticoïde intranasal à un antihistaminique H1 ; lorsque l'association ne permet pas le contrôle des symptômes, le choix thérapeutique se fera en fonction des symptômes qui persistent

¹ Van Cauwenberge P et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 2000; 55:116-34.

- *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 antihistaminique peut être essayée. En dernier recours, une immunothérapie peut être envisagée.

Dans la stratégie thérapeutique issue des **recommandations ARIA** (actualisation en 2008² et 2010³), une autre classification des rhinites allergiques a été définie en fonction de la durée et de 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 perannuelles sont des rhinites allergiques persistantes.

Selon ces recommandations, les antihistaminiques H1 font partie du traitement de première intention des rhinites allergiques intermittentes légères et modérées-sévères et des formes persistantes légères. Les antihistaminiques H1 sont également recommandés en traitement de deuxième intention dans les formes persistantes sévères en association avec un corticoïde nasal après échec du corticoïde nasal seul.

L'actualisation des recommandations en 2010 précise l'intérêt plus important des antihistaminiques oraux de seconde génération par rapport aux antihistaminiques oraux de première génération et l'intérêt des antihistaminiques oraux de seconde génération par rapport aux antihistaminiques intranasaux. Les corticoïdes intranasaux sont à privilégier par rapport aux antihistaminiques oraux de seconde génération car ils sont plus efficaces (mais avec un niveau de preuve plus faible chez l'enfant). Toutefois les antihistaminiques oraux de seconde génération peuvent être utilisés en première intention si la voie orale est préférée à la voie nasale. Ces recommandations ne tiennent pas compte du niveau de sévérité des symptômes.

Chez l'enfant, les principes du traitement sont les mêmes avec les précautions nécessaires pour éviter les effets indésirables, notamment des corticoïdes.

² 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.

³ Brozek J.L. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines. 2010 Revision. The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2010;126:466-476

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 08/06/2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Traitement symptomatique de la rhino-conjonctivite allergique (saisonnière et perannuelle)

- ▮ La rhino-conjonctivite allergique n'est pas une maladie grave, cependant, 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 de cette spécialité est moyen.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première intention.
- ▮ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.
- ▮ Compte tenu du rapport efficacité/effets indésirables modéré de cette spécialité, son intérêt en termes de santé publique est limité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INORIAL 20 g, comprimé, reste modéré dans le traitement symptomatique de la rhino-conjonctivite allergique saisonnière et perannuelle.

5.1.2 Traitement symptomatique de l'urticaire

- ▮ L'urticaire aiguë n'est pas une maladie grave ; elle peut évoluer, dans sa forme chronique, vers une dégradation de la qualité de vie.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables de cette spécialité est moyen.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première intention.
- ▮ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.
- ▮ Compte tenu de l'absence de gravité de l'urticaire, de la faible incidence des formes chroniques et du rapport efficacité/effets indésirables moyen, l'intérêt de cette spécialité en termes de santé publique est limité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INORIAL 20 mg, comprimé, reste modéré dans le traitement symptomatique de l'urticaire.

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 : 30 %**

▮ **Conditionnements**

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