

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 mai 2018

*phosphate disodique de bétaméthasone***BETNESOL 0,50 mg, comprimé effervescent**

B/30 (CIP : 34009 301 097 3 1)

BETNESOL 4 mg/1 ml, solution injectable

B/3 (CIP : 34009 301 096 7 0)

BETNESOL 5 mg/100 ml, solution rectale en poche

B/1 canule (CIP : 34009 301 099 6 0)

Laboratoire ALFASIGMA FRANCE

| | |
|------------------------|--|
| Code ATC | BETNESOL comprimé effervescent et BETNESOL 4 mg/ml solution injectable : H02AB01 (corticoïdes à usage systémique non associé) BETNESOL 5 mg/100 ml solution rectale : A07EA04 (anti-inflammatoires intestinaux) |
| Motif de l'examen | Renouvellement de l'inscription |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) |
| Indications concernées | L'ensemble des indications de l'AMM, cf. page 3-5. |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|---|
| AMM | Date initiale (procédures nationales) BETNESOL 0,50 mg, comprimé effervescent : 18/11/1997 BETNESOL 4 mg/1 ml, solution injectable : 20/11/1997 BETNESOL 5 mg/100 ml, solution rectale en poche : 25/03/1993 |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I |
| Classement ATC | <u>BETNESOL comprimé effervescent et BETNESOL 4 mg/ml solution injectable :</u> H Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues H02 Corticostéroïdes à usage systémique H02A Corticoïdes à usage systémique non associé H02AB Glucocorticoïdes H02AB01 bétaméthasone <u>BETNESOL 5 mg/100 ml solution rectale :</u> A Voie digestive et métabolisme A07 Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux A07E Anti-inflammatoires intestinaux A07EA Corticoïdes à usage local A07EA04 bétaméthasone |

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 09/01/2013, la Commission a considéré que le SMR de BETNESOL restait important dans les indications de l'AMM. A noter toutefois que dans l'avis rendu le 05/10/2016 dans le cadre du renouvellement d'inscription de la gamme CELESTENE-DIPROSTENE, autres spécialités à base de bétaméthasone, la Commission avait conclu à un SMR insuffisant des formes injectables dans la rhinite allergique. Elle avait par ailleurs émis le souhait de : "revoir la spécialité BETNESOL 4 mg/ml, solution injectable".

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

BETNESOL 0,50 mg, comprimé effervescent

« AFFECTIONS OU MALADIES:

I -COLLAGENOSSES-CONNECTIVITES

a -Poussées évolutives de maladies systémiques, notamment : lupus érythémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale

II -DERMATOLOGIQUES

a -dermatoses bulleuses auto-immunes sévères, en particulier pemphigus et pemphigoïde bulleuse

b -formes graves des angiomes du nourrisson

c -certaines formes de lichen plan

d -certaines urticaires aiguës

e -formes graves de dermatoses neutrophiliques

III - DIGESTIVES

a -poussées évolutives de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn

b -hépatite chronique active auto-immune (avec ou sans cirrhose)

c -hépatite alcoolique aiguë sévère, histologiquement prouvée

IV - ENDOCRINIENNES

a -thyroïdite subaiguë de De Quervain sévère

b -certaines hypercalcémies

V -HEMATOLOGIQUES

a -purpuras thrombopéniques immunologiques sévères

b -anémies hémolytiques auto-immunes

c -en association avec diverses chimiothérapies dans le traitement d'hémopathies malignes lymphoïdes

d -érythroblastopénies chroniques acquises ou congénitales

VI - INFECTIEUSES

a -péricardite tuberculeuse et formes graves de tuberculose mettant en jeu le pronostic vital

b -pneumopathie à *Pneumocystis carinii* avec hypoxie sévère

VII - NEOPLASIQUES

a -traitement antiémétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques

b-poussée œdémateuse et inflammatoire associée aux traitements antinéoplasiques (radio et chimiothérapie)

VIII - NEPHROLOGIQUES

a -syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales

b -syndrome néphrotique des hyalinoses segmentaires et focales primitives

c -stades III et IV de la néphropathie lupique

d -sarcoïdose granulomateuse intrarénale

e -vascularites avec atteinte rénale

f -glomérulonéphrites extra-capillaires primitives

IX - NEUROLOGIQUES

- a -myasthénie
- b -œdème cérébral de cause tumorale
- c -polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire
- d -spasme infantile (syndrome de West) / syndrome de Lennox-Gastaut
- e -sclérose en plaques en poussée, en relais d'une corticothérapie intraveineuse

X - OPHTALMOLOGIQUES

- a -uvéite antérieure et postérieure sévère
- b -exophtalmies œdémateuses
- c -certaines neuropathies optiques, en relais d'une corticothérapie intraveineuse (dans cette indication, la voie orale en première intention est déconseillée)

XI -ORL

- a -certaines otites séreuses
- b -polypose nasosinusienne
- c -certaines sinusites aiguës ou chroniques
- d -rhinites allergiques saisonnières en cure courte
- e -laryngite aiguë striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant

XII – RESPIRATOIRES

- a -asthme persistant de préférence en cure courte en cas d'échec du traitement par voie inhalée à fortes doses
- b -exacerbations d'asthme, en particulier asthme aigu grave
- c -bronchopneumopathie chronique obstructive en évaluation de la réversibilité du syndrome obstructif
- d -sarcoïdose évolutive
- e -fibroses pulmonaires interstitielles diffuses

XIII - RHUMATOLOGIQUES

- a -polyarthrite rhumatoïde et certaines polyarthrites
- b -pseudo polyarthrite rhizomélique et maladie de Horton
- c -rhumatisme articulaire aigu
- d -névralgies cervico-brachiales sévères et rebelles

XIV-TRANSPLANTATION D'ORGANE ET DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES ALLOGENIQUES

- a -prophylaxie ou traitement du rejet de greffe
- b -prophylaxie ou traitement de la réaction du greffon contre l'hôte. »

BETNESOL 4 mg/ml, solution injectable

« USAGE SYSTEMIQUE

Les indications sont :

- celles de la corticothérapie générale *per os* lorsque la voie parentérale est nécessaire en cas d'impossibilité de la voie orale (vomissements, aspiration gastrique, troubles de la conscience);
- les affections nécessitant un effet thérapeutique rapide:

Allergiques :

- œdème de Quincke sévère en complément des antihistaminiques,
- choc anaphylactique en complément de l'adrénaline.

Infectieuses :

- fièvre typhoïde sévère, en particulier avec confusion mentale, choc, coma,
- laryngite striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant.

Neurologiques :

- œdème cérébral (tumeurs, abcès à toxoplasme...).

ORL:

- dyspnée laryngée.

USAGE LOCAL

Ce sont celles de la corticothérapie locale, lorsque l'affection justifie une forte concentration locale. Toute prescription d'injection locale doit faire la part du danger infectieux notamment du risque de favoriser une prolifération bactérienne.

Ce médicament est indiqué dans les affections :

Dermatologiques :

- cicatrices chéloïdes

Ophthalmologiques :

- injections péri-oculaires dans certaines atteintes inflammatoires du segment antérieur avec participation de l'uvéa intermédiaire.

ORL :

- irrigations intra-sinusiennes dans les sinusites subaiguës ou chroniques justifiant un drainage.

Rhumatologiques :

- injections intra-articulaires : arthrites inflammatoires, arthrose en poussée
- injections péri-articulaires : tendinites, bursites
- injections des parties molles : talalgies, syndrome du canal carpien, maladie de Dupuytren. »

BETNESOL 5 mg/100 ml, solution rectale en poche

- « - Rectocolite hémorragique.
- Maladie de Crohn colique. »

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/Effets indésirables

- ▶ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/09/2011 au 30/09/2012).
- ▶ Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.
- ▶ Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2017), le nombre de prescriptions des spécialités de BETNESOL est estimé à 17 264. Le faible nombre de prescriptions de ces spécialités ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 09/01/2013, la place des spécialités BETNESOL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée sauf celle de BETNESOL 4 mg/1 ml, solution injectable dans la rhinite allergique.

En raison de leurs effets anti-inflammatoires, antiallergiques et immunosuppresseurs, les corticoïdes sont utilisés dans de nombreuses pathologies, selon deux modalités de prescription :

- en cure courte, de moins de 10 jours, dans le traitement des affections aiguës et des urgences comme la crise d'asthme.
- en traitement au long cours, seuls ou en association avec d'autres thérapeutiques.

Le champ des indications est large et non exclusif, ce qui ne permet pas de détailler la place dans la stratégie thérapeutique de chacune d'entre elles.

La voie d'administration la plus usuelle est la voie orale. La voie injectable (intramusculaire ou intraveineuse) est réservée à l'urgence, aux fortes posologies ou aux échecs de la voie orale. La posologie doit être adaptée en fonction de la gravité de l'atteinte, de la réponse du patient et de la tolérance au traitement. Afin de réduire les effets indésirables, les glucocorticoïdes doivent être prescrits à la plus faible dose efficace et pour la durée la plus courte possible, avec une réduction progressive.

Place des glucocorticoïdes dans la stratégie thérapeutique de la rhinite allergique :

D'après les recommandations de l'Académie Européenne d'Allergologie (2000)¹, lorsque les symptômes sont limités à la sphère nasale, un traitement local devrait être proposé en premier lieu ; les corticoïdes locaux et les antihistaminiques locaux sont des traitements bien adaptés. Lorsque plusieurs organes sont atteints simultanément (nez, œil), un traitement antihistaminique ou un corticoïde per os peut être proposé.

¹ Van Cauwenberge P et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 2000.

Les recommandations en vigueur notamment les recommandations ARIA (actualisation de 2016²), ne préconisent pas l'emploi de corticoïdes injectables dans le traitement des rhinites allergiques. De plus, les recommandations de la conférence de consensus internationale ICAR de 2018³, les corticoïdes injectables ne sont pas recommandés dans le traitement de la rhinite allergique notamment en raison des risques d'effets indésirables et de l'existence d'alternatives efficaces.

En conséquence, les glucocorticoïdes injectables dont BETNESOL 4 mg/1 ml, solution injectable n'ont pas de place dans le traitement de cette affection.

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 09/01/2013 sont modifiées comme suit :

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les spécialités BETNESOL sont indiquées dans le traitement de nombreuses maladies inflammatoires, dysimmunitaires et allergiques pouvant être graves et avoir un impact sur la qualité de vie ou engager le pronostic vital.
- ▀ Les spécialités BETNESOL entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique, préventif ou curatif selon les indications de l'AMM.
- ▀ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Le champ des indications est large et non exclusif, ce qui ne permet pas de détailler la place dans la stratégie thérapeutique de chacune d'entre elles. Il est à noter que comme les autres glucocorticoïdes injectables, la spécialité BETNESOL 4 mg/1 ml, solution injectable n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique des rhinites allergiques.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses.

En conformité avec les avis rendus pour les autres corticoïdes, la Commission considère que le service médical rendu par :

- **BETNESOL comprimé et solution rectale reste important dans les indications de l'AMM.**
- **BETNESOL 4 mg/1 ml, solution injectable reste important dans les indications de l'AMM excepté dans les rhinites allergiques où le service médical rendu est insuffisant comme pour l'ensemble des corticoïdes injectables.**

05.2 Recommandations de la Commission

BETNESOL 0,50 mg, comprimé effervescent et BETNESOL 5 mg/100 ml, solution rectale en poche :

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.

BETNESOL 4 mg/1 ml, solution injectable :

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, excepté dans les rhinites allergiques.

▀ Taux de remboursement proposé : 65 %

² Brozek J.L. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines. 2016 Revision. J Allergy Clin Immunol 2017;140:950-58.

³ Wise et al. international consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis—executive summary. International Forum of Allergy & Rhinology, 2018

► **Conditionnements :**

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

► **Portée de l'avis**

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.