



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 mai 2018

Propionate de fluticasone

FLIXONASE 50 µg/dose, suspension nasale en flacon pulvérisateur avec pompe doseuse

Flacon de 120 doses (CIP : 34009 374 128 6 5)

Laboratoire GlaxoSmithKline

Code ATC	R01AD08 (corticoïde décongestionnant des voies nasales)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Rhinite allergique saisonnière de l'adulte et de l'enfant de plus de 4 ans. Rhinite allergique perannuelle de l'adulte et de l'enfant de plus de 12 ans. Traitement symptomatique de la polypose nasosinusienne de l'adulte.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	28/10/1992 (procédure nationale) Rectificatifs du 15/03/2012 : modification des rubriques « Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines » et « Surdosage » Rectificatifs du 15/02/2013 : modifications des rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets indésirables » (précision sur les risques d'effets indésirables systémiques des corticoïdes utilisés par voie nasale, en particulier ajout du risque d'effets indésirables psychiatriques). Modifications présentées en Annexe.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	R Système respiratoire R01 Préparation pour le nez R01A Décongestionnant et autres préparations nasales à usage topique R01AD Corticoïdes R01AD08 Fluticasone

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 07/08/2012.

Dans son avis de renouvellement d'inscription du 20/06/2012, la Commission avait considéré que le SMR de FLIXONASE restait modéré dans les indications de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Rhinite allergique saisonnière de l'adulte et de l'enfant de plus de 4 ans.
Rhinite allergique perannuelle de l'adulte et de l'enfant de plus de 12 ans.
Traitement symptomatique de la polyposse nasosinusienne de l'adulte. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni 3 nouvelles études cliniques d'efficacité :

- Etude randomisée, contrôlée, comparative versus la cétirizine, multicentrique, en double aveugle¹ chez 682 patients : il n'y a pas eu de différence significative sur le critère principal de jugement, le score total des symptômes nasaux (rTNSS : congestion démangeaisons, rhinorrhée et éternuements)² évalué au bout de 12 à 16 jours de traitement.
- Etude randomisée, comparative versus placebo, multicentrique, en double aveugle³ chez 626 patients : la différence du score d'intensité des symptômes oculaires (rTOSS : larmoiement, démangeaisons/brûlures, rougeurs)⁴ évalués après 14 jours de traitement (critère principal de jugement) entre les 2 groupes a été statistiquement significative en faveur de la fluticasone - 0,36 (IC_{95%} = [- 0,56 ; - 0,31], p = 0,002). Les différences de scores entre le placebo et la fluticasone pour chaque symptôme pris séparément (critères de jugement secondaires) a également été significative en faveur de la fluticasone.
- Méta-analyse de 3 études randomisées, en double aveugle⁵ portant sur 3 398 patients répartis dans 4 groupes de traitement : l'azélastine associée à la fluticasone (n = 848), l'azélastine seule (n = 847), la fluticasone seule (846) et un placebo (857). Le critère de jugement principal était la différence obtenue sur la somme des scores totaux des symptômes nasaux (rTNSS) du matin et du soir (soit un score maximal de 24). Il n'y avait pas de comparaison prévue entre l'azélastine et la fluticasone, mais toutes les autres comparaisons entre les groupes ont été réalisées. La différence de score sur le critère rTNSS a été statistiquement significative en faveur de l'azélastine associée à la fluticasone par rapport à la fluticasone seule (différence des moindres carrés de -0,8 ; IC_{95%} = [-1,18 ; -0,34] ; p = 0,001) et la différence était statistiquement significative en faveur de fluticasone par rapport au placebo (différence de -1,6 ; IC_{95%} = [-1,97 ; -1,21] ; p < 0,001).

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR et PBRER couvrant la période du 01/03/2011 au 29/02/2016). Ces données n'ont pas fait apparaître de nouveau signal de tolérance.

► Les données de tolérance issues des 3 études fournies pour l'efficacité^{1,3,5} n'étaient pas de nature à modifier le profil de tolérance déjà connu de la fluticasone.

¹ Ford LB, Matz J et al. A comparison of fluticasone propionate nasal spray and cetirizine in ragweed fall seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36:313-319.

² Pour le score total des symptômes nasaux (rTNSS) chaque symptôme était évalué de 0 à 3 (3 étant l'intensité maximale des symptômes), soit un score total maximal de 12.

³ Ratner P, Van Bavel J et al. Efficacy of daily intranasal fluticasone propionate on ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 114:141-7.

⁴ Pour le score total des symptômes oculaires (rTOSS) chaque symptôme était évalué de 0 à 3 (3 étant l'intensité maximale des symptômes), soit un score total maximal de 9.

⁵ Carr Warner et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:1282-9.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées en particulier concernant les rubriques « effets indésirables » et « mises en garde et précautions d'emploi » (voir le détail des modifications en annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

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 hiver 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité FLIXONASE est estimé à 147 950.

Les prescripteurs sont essentiellement les médecins généralistes avec 92,7 % des prescriptions et les ORL avec 6,5 % des prescriptions.

Les 4 diagnostics associés les plus fréquents sont les rhinites allergiques, sans précision (20 % des prescriptions), les rhinopharyngites aiguës, rhume banal (12,5 % des prescriptions), les autres maladies précisées du nez et des sinus du nez (9,9 % des prescriptions) et les polypes des fosses nasales (7,4 % des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Aucune nouvelle donnée concernant la stratégie de traitement de la rhinite allergique ou du traitement symptomatique de la polypose nasosinusienne n'a été publiée depuis la précédente évaluation par la Commission le 20/06/2012.

Selon les recommandations ARIA de 2008⁶, les corticoïdes par voie intranasale sont des traitements de première intention des rhinites intermittentes modérées à sévères et des rhinites persistantes.

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

Rhinite allergique:

► La rhinite allergique est une maladie bénigne qui peut cependant 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.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

► Cette spécialité est un médicament de première intention des rhinites intermittentes modérées à sévères et des rhinites allergiques persistantes.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par FLIXONASE 50 µg/dose reste modéré dans cette indication.

⁶ Bousquet J, Khaltaev N et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy 2008;63:8-160.

Polypose nasosinusienne :

- ▶ 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 / effets indésirables de cette spécialité est moyen.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention auquel peut être associée 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.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par FLIXONASE 50 µg/dose reste modéré dans cette indication.

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.

Modification du RCP (**ajout** / **suppression**) de la spécialité FLIXONASE 50 µg/dose, suspension nasale en flacon pulvérisateur avec pompe doseuse, depuis le dernier avis de la Commission.

RCP en vigueur le 26/03/2012	RCP en vigueur depuis le 15/02/2013
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>L'administration conjointe de corticoïde 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.</p> <p>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.</p> <p>L'administration locale [...]</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <ul style="list-style-type: none"> 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). <p>L'administration conjointe de corticoïde 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 surrénalienne aiguë ou subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie générale.</p> <p>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.</p> <p>Un traitement par corticoïdes par voie nasale à des doses supérieures aux doses recommandées peut entraîner une insuffisance surrénalienne cliniquement significative. S'il s'avère nécessaire d'utiliser des doses supérieures aux doses recommandées, une corticothérapie de supplémentation par voie générale devra être envisagée lors des périodes de stress ou lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue.</p> <p>L'administration locale [...]</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p> <p><u>Effets locaux</u></p>	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p><u>Effets locaux</u></p>

[...]

Effets systémiques

Le risque d'effets systémiques lié au propionate de fluticasone administré par voie nasale n'est pas exclu.

~~Le retentissement clinique notamment à long terme n'est pas établi.~~

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

[...]

Effets systémiques

Le risque d'effets systémiques lié au propionate de fluticasone administré par voie nasale n'est pas exclu. (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 ainsi être considéré en cas d'infection intercurrente, d'accident ou d'intervention chirurgicale.

Fréquence très rare : cataracte et glaucome