



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 septembre 2005

FLIXONASE 50 microgrammes/dose, suspension pour instillation nasale
Flacon de 16 g (CIP : 335 587-3)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

fluticasone (propionate de)

Liste I

Date de l'AMM : 28 octobre 1992

Date des rectificatifs d' AMM :

4 février 1999 : données cliniques et pharmacologiques

25 août 2003 : mises en garde et précautions d'emploi, propriétés pharmacodynamiques

21 janvier 2005 : extension d'indication (« Traitement symptomatique de la polypose nasosinusienne de l'adulte »)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle indication (E1) : « Traitement symptomatique de la polypose nasosinusienne de l'adulte »

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

fluticasone (propionate de)

1.2. Indications

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.

1.3. Posologie

- Rhinite allergique :

Adulte et enfant de plus de 12 ans : (rhinite allergique saisonnière et perannuelle) : 200 µg en une prise par jour, soit 2 pulvérisations de 50 µg dans chaque narine 1 fois par jour le matin. Elle peut être diminuée à 100 µg par jour une fois l'amélioration des symptômes obtenue.

Enfant de 4 ans à 12 ans : (rhinite allergique saisonnière) : 100 µg en une prise par jour soit une pulvérisation de 50 µg dans chaque narine 1 fois par jour le matin.

La posologie maximale est de 2 prises par jour de 200 µg chez l'adulte et le jeune de 12 ans et plus ou de 2 prises par jour de 100 µg chez l'enfant de 4 à 12 ans.

La mise en route et la durée du traitement sont fonction de l'exposition allergénique.

- Polypose nasosinusienne :

Adulte :

Traitement d'attaque : 400 µg par jour, soit 2 pulvérisations de 50 µg dans chaque narine 2 fois par jour, matin et soir.

Une fois le contrôle des symptômes obtenu (en général, après 1 à 2 mois), traitement d'entretien : 200 µg par jour, soit 2 pulvérisations de 50 µg dans chaque narine, une fois par jour le matin.

La tolérance et l'efficacité de la fluticasone dans le traitement de la polypose de l'enfant n'ont pas été évaluées.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

R : Système respiratoire

R03 : Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes

R03B : Autres Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes par inhalation

R03BA : Glucocorticoïdes

R03BA05 : Fluticasone

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Spécialités à base de corticoïde indiquées dans le traitement des rhinites allergiques et le traitement symptomatique de la polypose nasosinusienne :

Budésonide : RHINOCORT 64 µg/dose, suspension pour pulvérisation nasale (120 doses)

Mométasone : NASONEX 50 µg/dose (extension d'indication dans la polypose nasosinusienne examinée conjointement par la commission de la Transparence)

2.2.2. Evaluation concurrentielle

Sans objet.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres spécialités indiquées dans la polypose nasosinusienne : les corticoïdes oraux.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Cinq études ont été versées au dossier :

- 1 étude pivotale versus placebo
- 2 études supportives versus placebo
- 2 études supportives versus placebo et béclo-métasone

Au moment du développement de FLIXONASE, RHINOCORT (budésonide) n'avait pas encore obtenu une autorisation de mise sur le marché pour l'indication du traitement symptomatique de la polypose nasosinusienne. Deux études ont été réalisées versus un autre comparateur, la béclo-métasone, qui n'a pas, à ce jour, d'autorisation de mise sur le marché en France dans cette indication.

Dans la mesure où les études supportives ont porté sur de faibles effectifs, une population de patients différente de celle de l'étude pivotale en termes de sévérité et où elles n'ont pas été réalisées avec le schéma posologique retenu par l'autorisation de mise sur le marché, seule l'étude pivotale est présentée ci-après.

L'objectif principal de l'étude pivotale était de démontrer l'efficacité et la bonne tolérance de FLIXONASE à la dose de 200 µg 2x/j dans le traitement d'attaque de la polypose nasosinusienne. Les autres objectifs étaient d'évaluer l'efficacité et la bonne tolérance de FLIXONASE à la dose de 200 µg 2x/j.

Il s'agit d'une étude randomisée, réalisée en double-aveugle et multicentrique pour laquelle 261 patients ont été inclus. Parmi ces patients, 246 ont été randomisés.

L'étude s'est déroulée en 3 phases :

- traitement d'attaque (1 mois) : les patients ont été répartis en 2 groupes, fluticasone 200 µg 2x/j (**groupe A**) et placebo (**groupe B**) ;
- traitement d'entretien (1 mois) : les patients du groupe fluticasone ont été répartis en 2 groupes de doses, 200 µg 2x/j (**groupe A1**) et 200 µg 1x/j (**groupe A2**), les autres patients ont continués à recevoir le placebo (**groupe B**) ;
- traitement à long terme (6 mois) : les patients sous fluticasone (**groupes A1 et A2**) ont maintenu leur traitement à la même dose et les patients qui étaient sous placebo

ont reçu, «pour des raisons éthiques », la fluticasone à la dose de 200 µg 2x/j (**groupe B**).

Les patients inclus devaient avoir une polypose nasosinusienne depuis 8 mois. Les patients avaient tous un diagnostic de polypose bilatérale confirmée par endoscopie et devaient présenter au moins 2 des 3 symptômes cardinaux de la polypose (obstruction nasale, rhinorrhée, hypo- ou anosmie).

Le critère principal de jugement était le débit de pointe inspiratoire nasal (DPIN) mesuré après le premier mois de traitement (fin de la période du traitement d'attaque)

Les autres critères étudiés étaient :

- le DPIN à chaque visite et d'après les données du carnet journalier de surveillance ;
- la sévérité des symptômes (obstruction, rhinorrhée, dysosmie et agueusie) évalués à la visite et quotidiennement par le patient avec une échelle visuelle analogique ;
- le stade de polypose évalué par endoscopie d'après la classification de Rouvier.

Résultats après 1 mois de traitement (période de traitement d'attaque) :

Analyse des résultats sur la population en intention de traiter.

Après 1 mois de traitement d'attaque, la variation du DPIN par rapport à l'état initial a été plus importante (+27 L/min : différence statistiquement significative) chez les patients sous fluticasone 200 µg 2x/j comparativement à celle observée chez les patients sous placebo (voir tableau ci-après).

DPIN après 1 mois de traitement (traitement d'attaque) : critère principal de jugement

Groupes	Groupes A :	Groupe B :
Traitements reçus pendant la phase d'attaque	Fluticasone 200 µg 2x/j	Placebo
Nombre de patients	N=156	N=77
Valeur initiale du DPIN (L/min)	108,6	106,4
Variation du DPIN après 1 mois (L/min)	+32,8	+5,9 (p=0,0001)

Après 1 mois de traitement d'attaque, la fluticasone 200 µg 2x/j a été statistiquement supérieure au placebo en termes de diminution de la sévérité des symptômes d'obstruction nasale, de rhinorrhée, de trouble de l'odorat et du goût. Cependant, l'efficacité de la fluticasone apparaît légèrement plus faible sur la correction des troubles de l'odorat et du goût. (voir tableau ci-après).

Sévérité des symptômes évaluée par échelle visuelle analogique* après 1 mois de traitement (traitement d'attaque)

Groupes		Groupes A1 :	Groupe B :	p
Traitements reçus pendant la phase d'attaque		Fluticasone 200 µg 2x/j	Placebo	
Obstruction nasale :	Valeur initiale	41,5	42,5	
	Variation après 1 mois	+29	+10,5	p=0,0001
Rhinorrhée :	Valeur initiale	57,9	65,5	
	Variation après 1 mois	+20,4	0,00	p=0,0001
Trouble de l'odorat :	Valeur initiale	35,0	34,0	
	Variation après 1 mois	+15,3	+4,4	p=0,0003
Trouble du goût :	Valeur initiale	57,6	58,5	
	Variation après 1 mois	+9,6	+0,7	p=0,015

* : définition des échelles visuelles analogiques : 100 = pas de symptômes ; 0 = intensité sévère

Résultats après 2 mois de traitement (traitement d'attaque suivi du traitement d'entretien) :

Après 2 mois de traitement, la fluticasone à la dose de 200 µg 2x/j a maintenu son avantage par rapport au placebo sur le DPIN (différence statistiquement significative de 22,9 L/min, voir tableau ci-après). La fluticasone 200 µg 2x/j a été supérieure au placebo sur la réduction de la taille des polypes.

DPIN après 2 mois de traitement

Groupes	Groupes A1 :	Groupe B :
Traitements reçus pendant les phases d'attaque et d'entretien	Fluticasone 200 µg 2x/j	Placebo
Nombre de patients	N=75	N=67
Valeur initiale du DPIN (L/min)	108,6	111,1
Variation du DPIN après 1 mois (L/min)	+40,1	+17,2 (p=0,0006)

L'effet plus important de la fluticasone 200 µg 2x/j, par rapport au placebo, s'est maintenu sur l'obstruction nasale après 2 mois de traitement et sur la rhinorrhée. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre la fluticasone et le placebo sur la diminution des troubles de l'odorat et du goût, au terme de cette période de traitement d'entretien. (voir tableau ci-après).

Sévérité des symptômes évaluée par échelle visuelle analogique* après 2 mois de traitement

Groupes		Groupe A1 :	Groupe B :	p
Traitements reçus pendant la phase d'attaque et d'entretien		Fluticasone 200 µg 2x/j	Placebo	
Obstruction nasale :	Variation après 2 mois	+29,8	+16,6	p=0,002
Rhinorrhée :	Variation après 2 mois	+16,7	+8,5	p=0,041
Trouble de l'odorat :	Variation après 2 mois	+14,3	+11,0	p=0,474
Trouble du goût :	Variation après 2 mois	+10,8	+6,0	p=0,245

* : définition des échelles visuelles analogiques : 100 = pas de symptômes ; 0 = intensité sévère)

Dans le groupe des patients traités par fluticasone 200 µg 1x/j pendant la période de traitement d'entretien, une différence sur le DPIN de +9,4 L/min, mais non significative, a été observée par rapport au placebo. La fluticasone 200 µg 1x/j a été supérieure au placebo sur uniquement la rhinorrhée lors de la visite et sur l'ensemble des symptômes, à l'exception de la rhinorrhée, évalués quotidiennement par le patient.

Lorsque l'on compare les deux doses de fluticasone, une différence significative en faveur de la dose 200 µg 2x/j a été mise en évidence (+13,5 L/min, p=0,037).

Dans la comparaison des deux doses, les résultats n'ont pas montré de différence significative sur les symptômes évalués lors de la visite. L'analyse des évaluations quotidiennes a mis en évidence une différence significative en faveur de la dose 200 µg 2x/j uniquement sur le % de jours sans odorat. Aucune différence significative n'a été observée sur le score total de la taille des polypes.

Résultats après 8 mois de traitement (traitement d'attaque puis traitement d'entretien puis traitement à long terme de 6 mois) :

Au cours du traitement à long terme, les doses respectives de fluticasone ont été maintenues dans les groupes A1 (200 µg 2x/j) et A2 (200 µg 1x/j). Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le DPIN entre les 2 groupes. Des résultats similaires ont été observés sur les symptômes d'obstruction nasale, de rhinorrhée, d'anosmie et d'agueusie.

3.2. Effets indésirables/Sécurité

Les effets indésirables sont principalement locaux avec une possibilité d'assèchement et d'irritation des muqueuses nasale et de la gorge, d'épistaxis, de céphalée, de goût et d'odeur désagréables.

Le risque d'effets systémiques liés au propionate de fluticasone administré par voie nasale n'est pas exclu. Le retentissement clinique à long terme n'est pas établi.

3.3. Conclusion

Une étude randomisée, en double-aveugle, multicentrique, a comparé l'efficacité et la tolérance de la fluticasone à la dose de 200 µg 2x/j par rapport à la dose de 200 µg 1x/j (après 1 mois de traitement d'attaque à la dose de 200µg 2x/j) par rapport au placebo chez

261 patients (dont 246 ont été randomisés) ayant une polypose nasosinusienne bilatérale depuis au moins 8 mois avec au moins 2 symptômes des 3 symptômes principaux de la polypose : obstruction nasale, rhinorrhée et hypo- ou anosmie.

La fluticasone à la dose de 200 µg 2x/j (dose d'attaque pendant 1 mois) a montré son efficacité vis à vis du placebo en termes d'amélioration du débit de pointe inspiratoire nasal (+27 L/min), de réduction de l'obstruction nasale, de la rhinorrhée et de la taille des polypes. Les effets sur l'odorat et le goût sont significatifs mais peu cliniquement pertinents. Après 2 mois de traitement, la supériorité de la fluticasone 200 µg 2x/j par rapport au placebo ne s'est pas maintenue sur ces critères.

Lorsque le traitement d'attaque est suivi d'un traitement d'entretien (1 mois) à la dose de 200 µg 1x/j, l'efficacité du traitement est moindre sur la mesure du débit de pointe inspiratoire nasal, par rapport à celle observée chez les patients qui ont poursuivi le traitement à la dose de 200 µg 2x/j, mais n'est pas différente sur les symptômes (excepté le % de jours sans odorat) ni sur la taille des polypes. Quand le traitement est poursuivi à long terme (6 mois supplémentaires), l'effet de la dose 200 µg 1x/j sur le débit de pointe inspiratoire nasal rejoint celui observé avec la dose 200 µg 2x/j.

Les effets indésirables de la fluticasone par voie intra-nasale sont principalement locaux mais le risque d'effets systémiques n'est pas exclu.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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.

Dans une étude, après 1 mois de traitement, une différence significative a été observée sur la variation du débit de pointe inspiratoire nasale (DPIN) par rapport à l'état initial, en faveur de la fluticasone (différence : 27 L/min). Cette différence s'est maintenue au cours du 2^{ème} mois de traitement. Les effets indésirables sont principalement locaux mais le risque d'effets systémiques d'un corticoïde administré par voie nasale n'est pas exclu.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Il existe une alternative thérapeutique au sein de la même classe pharmacothérapeutique.

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.

Le service médical rendu par FLIXONASE 50 µg/dose est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

FLIXONASE 50 µg/dose n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V), en termes d'efficacité et de tolérance, par rapport à RHINOCORT 64 µg/dose.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Stratégie thérapeutique

La polypose nasosinusienne est une maladie inflammatoire chronique de la muqueuse du nez et des sinus, caractérisée par le développement bilatéral de lésions polypeuses dans les cavités sinusiennes (notamment ethmoïdales) et nasales. Les facteurs étiologiques de la polypose nasosinusienne sont divers et mal connus et sa physiopathologie n'est pas encore élucidée.

Les objectifs du traitement sont :

- de diminuer voire d'éliminer les symptômes (obstruction et troubles de l'odorat qui sont les plus gênants) ;
- de réduire la taille des polypes pour restaurer la ventilation des cavités nasales et sinusiennes ;
- de prévenir les récurrences.

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.

Actuellement, la place respective de la corticothérapie et de la chirurgie dans la stratégie thérapeutique est encore débattue. Une stratégie thérapeutique sera définie pour chaque patient en fonction de la gêne symptomatique, du retentissement socio-professionnel, des antécédents et des traitements antérieurs, du contexte et des co-morbidités (asthme, intolérance à l'aspirine, mucoviscidose...), de l'extension des polypes et de leur caractère surinfecté (surinfection bactérienne ou fongique), et du choix du patient.

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.

Bien que certains experts proposent de prescrire une corticothérapie orale en cure courte en préparation de l'intervention chirurgicale, aucune étude disponible ne valide cette utilisation. De même, aucune étude ne permet de définir la nécessité ou la date de reprise de la corticothérapie locale en post-opératoire. (Recommandations pour la pratique clinique « Les thérapeutiques périopératoires en chirurgie endonasale », Société Française d'ORL et de chirurgie de la face et du cou, octobre 2001).

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.

4.3.2 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

FLIXONASE 50 µg/dose, corticoïde administré par voie nasale, est un traitement symptomatique de première intention visant à réduire la gêne fonctionnelle occasionnée par les polypes. FLIXONASE 50 µg/dose n'a pas démontré d'effet en termes de prévention des récurrences de la polypose.

4.4. Population cible

Il existe très peu d'enquêtes épidémiologiques permettant d'évaluer précisément la prévalence de la polypose nasale, et plus précisément de la polypose nasale symptomatique, justifiant par conséquent une prise en charge thérapeutique. Trois études épidémiologiques européennes ont estimé de 1,3 à 4,3 % la prévalence des polypes nasaux en population générale.

Une étude épidémiologique française (Klossek J. et al., 2005) a été réalisée à l'aide d'un questionnaire validé constitué d'un algorithme de dépistage, sur un échantillon de 10.033 sujets adultes représentatifs de la population française. La prévalence de la polypose nasosinusienne symptomatique a été estimée à environ 2 % de la population générale adulte soit environ 900.000 patients (données INED 2004).

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication au traitement symptomatique de la polypose nasosinusienne de l'adulte.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription et délivrance.

Taux de remboursement : 35%