

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

9 novembre 2016

*dipropionate de béclométhasone***BECLOSPIN 400 microgrammes/1 ml, suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose**

20 unidoses de 1 ml (CIP : 34009 369 634 4 3)

BECLOSPIN 800 microgrammes/2 ml, suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose

20 unidoses de 2 ml (CIP : 34009 369 635 0 4)

Laboratoire CHIESI SA

Code ATC	R03BA01 (glucocorticoïdes pour les syndromes obstructifs des voies aériennes par inhalation)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère de l'enfant.</p> <p>L'asthme persistant sévère se définit par l'existence de symptômes permanents, de crises fréquentes, de symptômes d'asthme nocturne fréquents, une activité physique limitée par les symptômes d'asthme, un DEP ou un VEMS inférieur à 60 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP supérieur à 30 %.</p> <p>N.B. L'administration de dipropionate de béclométhasone à l'aide d'un nébuliseur (appareil pour nébulisation) doit être réservée à l'enfant et au nourrisson en cas d'inaptitude à utiliser les autres dispositifs pour inhalation (dispositif poudre ou récipient pressurisé avec chambre d'inhalation et masque adapté). »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale 06/01/2006 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet
Classification ATC	2015 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 R03BA01 Béclométasone

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 24/11/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 6 juillet 2011, la Commission a considéré que le SMR de BECLOSPIN était important dans l'indication de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

«Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère de l'enfant.
L'asthme persistant sévère se définit par l'existence de symptômes permanents, de crises fréquentes, de symptômes d'asthme nocturne fréquents, une activité physique limitée par les symptômes d'asthme, un DEP ou un VEMS inférieur à 60 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP supérieur à 30 %.

N.B. L'administration de dipropionate de béclométasone à l'aide d'un nébuliseur (appareil pour nébulisation) doit être réservée à l'enfant et au nourrisson en cas d'inaptitude à utiliser les autres dispositifs pour inhalation (dispositif poudre ou récipient pressurisé avec chambre d'inhalation et masque adapté).»

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Aucune nouvelle donnée publiée depuis le précédent renouvellement d'inscription ne modifie l'évaluation de l'efficacité de béclométasone dans le traitement de l'asthme de l'enfant.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Aucune nouvelle donnée ne modifie le profil de tolérance connu de béclométasone.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2016), BECLOSPIN a fait l'objet de 415 380 prescriptions.

04.4 Stratégie thérapeutique

Selon les recommandations GINA de 2016¹, les corticoïdes inhalés restent le traitement de fond de référence de l'asthme chez l'adulte et l'enfant. L'intérêt thérapeutique de béclométasone inhalé dans le traitement continu de l'asthme sévère chez l'enfant n'est pas modifié.

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 6 juillet 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'asthme persistant sévère chez l'enfant et l'adulte expose à la survenue d'exacerbations sévères conduisant à des hospitalisations ou au traitement en unité de soins intensifs et pouvant engager le pronostic vital.
- ▶ Le béclométasone entre dans le cadre d'un traitement symptomatique en traitement continu de l'asthme sévère chez l'enfant.
- ▶ Le rapport efficacité / effets indésirables de béclométasone est important.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BECLOSPIN 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.

¹ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, *Global Initiative for Asthma (GINA) 2016*.
HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique
Avis 1



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 juillet 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 14/11/2006 (JO du 24/11/2006).

BECLOSPIN 400 microgrammes/1 ml, suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose

20 unidoses de 1 ml (CIP : 369 634-4)

BECLOSPIN 800 microgrammes/2 ml, suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose

20 unidoses de 2 ml (CIP : 369 635-0)

Laboratoire CHIESI SA

Dipropionate de béclométazone

Code ATC : R03BA01 (glucocorticoïdes pour les syndromes obstructifs des voies aériennes par inhalation)

Date de l'AMM (procédure nationale) : 06/01/2006

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indication thérapeutique :

« Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère de l'enfant.

L'asthme persistant sévère se définit par l'existence de symptômes permanents, de crises fréquentes, de symptômes d'asthme nocturne fréquents, une activité physique limitée par les symptômes d'asthme, un DEP ou un VEMS inférieur à 60 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP supérieur à 30 %.

N.B. L'administration de dipropionate de béclométazone à l'aide d'un nébuliseur (appareil pour nébulisation) doit être réservée à l'enfant et au nourrisson en cas d'inaptitude à utiliser les autres dispositifs pour inhalation (dispositif poudre ou récipient pressurisé avec chambre d'inhalation et masque adapté). »

Posologie : cf. RCP.

Données de prescription :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel 02/2011), les spécialités BECLOSPIN ont fait l'objet de 178 00 prescriptions. Le motif de prescription était l'asthme dans 6% des cas. Les motifs les plus fréquents étaient : bronchite aiguë 22%, bronchite chronique 19%, autre maladie pulmonaire chronique 12%, sinusite chronique 10%. BECLOSPIN a été prescrit chez l'enfant de moins de 12 ans dans 25% des cas.

Analyse des données disponibles :

Le laboratoire a fourni une nouvelle étude d'efficacité ayant comparé deux schémas posologiques¹.

Les données de pharmacovigilance (trois PSUR couvrant les périodes du 16/01/2006 au 15/01/2009) n'ont pas fait apparaître de signal nouveau de tolérance.

Les données acquises de la science sur l'asthme et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte².

Ces données ne sont pas de nature à modifier l'évaluation du service médical rendu par ces spécialités par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 26 avril 2006.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

L'asthme persistant sévère expose les patients à la survenue d'exacerbations sévères conduisant à des hospitalisations ou au traitement en unité de soins intensifs et pouvant engager le pronostic vital.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention dans le traitement continu de la maladie asthmatique sévère.

Il existe de nombreuses alternatives.

Le service médical rendu par les spécialités BECLOSPIN **reste important** dans l'indication de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

¹ S. La Grutta et al., Once daily nebulized beclomethasone is effective in maintaining pulmonary function and improving symptoms in asthmatic children. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2007 Mar;67(1):30-8.

² "Global Initiative for Asthma Management and prevention" (GINA, actualisation 2009) www.ginasthma.org



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

26 avril 2006

BECLOSPIN 400 microgrammes/1 ml, suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose
Boîte de 20 récipients unidoses (CIP : 369 634-4)

BECLOSPIN 800 microgrammes/2 ml, suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose
Boîte de 20 récipients unidoses (CIP : 369 635-0)

Laboratoires CHIESI

béclométasone (dipropionate de)

Liste I

Date de l'AMM : 06/01/2006

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

béclométasone (dipropionate de)

1.2. Indications

Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère de l'enfant.

L'asthme persistant sévère se définit par l'existence de symptômes permanents, de crises fréquentes, de symptômes d'asthme nocturne fréquents, une activité physique limitée par les symptômes d'asthme, un DEP ou un VEMS inférieur à 60 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP supérieur à 30 %.

N.B. L'administration de dipropionate de béclométasone à l'aide d'un nébuliseur (appareil pour nébulisation) doit être réservée à l'enfant et au nourrisson en cas d'inaptitude à utiliser les autres dispositifs pour inhalation (dispositif poudre ou récipient pressurisé avec chambre d'inhalation et masque adapté).

1.3. Posologie

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.

Chez l'enfant, les doses recommandées sont de 400 ou 800 microgrammes 2 fois par jour

Après plusieurs jours (ou semaines) de ce traitement, lorsque l'état clinique est amélioré, que les symptômes ont régressé et que l'asthme est contrôlé, la posologie minimale efficace devra être recherchée. En cas de déstabilisation de l'asthme, la dose sera ré-augmentée.

Le contenu d'un récipient unidose entamé doit être utilisé immédiatement ou jeté.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2006)

R	SYSTEME RESPIRATOIRE
R03	MÉDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AÉRIENNES
R03B	AUTRES MÉDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AÉRIENNES PAR INHALATION
R03BA	GLUCOCORTICOIDES
R03BA01	Béclométasone

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Il s'agit des spécialités à base de corticoïde présentées en suspension pour inhalation par nébulisation, indiquées dans le traitement continu de l'asthme persistant sévère de l'enfant.

Budésonide :

- PULMICORT 0,5 mg/2 ml, suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose (boîte de 20)
- PULMICORT 1mg/2 ml, suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose (boîte de 20)

Et leurs génériques.

2.2.2. Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement :

PULMICORT 0,5 mg/2 ml et 1 mg/2 ml

Le plus économique en coût de traitement :

Les génériques de PULMICORT : Budésonide Arrow, Budésonide Biogaran, Budésonide Sandoz, Budésonide Teva 0,5 mg/2 ml et 1 mg/2 ml

Le dernier inscrit :

Budésonide Sandoz 0,5 mg/2 ml et 1 mg/2 ml (JO du 29 avril 2005)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres spécialités à base de corticoïde fortement dosés, sous forme de suspension ou de solution pour inhalation, à l'aide d'une chambre d'inhalation.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Deux études comparatives ont été fournies à l'appui de la demande, l'une versus béclométhasone administrée par un aérosol doseur à l'aide d'une chambre d'inhalation, l'autre versus budésonide en nébulisation (PULMICORT).

La première étude (randomisée, en double-aveugle, double-placebo, en groupes parallèle, multicentrique), réalisée chez 151 patients âgés de 6 à 16 ans, atteints d'asthme persistant modéré à sévère (VEMS de 50 à 80% de la valeur théorique et réponse positive au salbutamol), a montré que la béclométhasone en nébulisation était non-inférieure à la béclométhasone administrée par un dispositif d'inhalation en termes de variation du débit expiratoire de pointe (DEP) matinal après 4 semaines de traitement.

La deuxième étude (randomisée, ouverte, en groupes parallèles, multicentrique) comparant la béclométhasone en nébulisation au budésonide en nébulisation a été réalisée chez 117 nourrissons et enfants de 6 mois à 6 ans, atteints d'asthme persistant sévère.

Le critère principal de jugement était le pourcentage d'enfants sans exacerbation sévère de l'asthme, celle-ci correspondant à l'échec de 2 nébulisations de Ventoline 50 mg/10 ml de solution, Bricanyl 5 mg/2ml ou Atrovent enfant solution pour inhalation, ou de 2 inhalations de 2 bouffées de Ventoline 100 µg aérosol ou Bricanyl aérosol en 1 heure à raison d'une

inhalation de 2 bouffées toutes les 20 min, avec recours à une corticothérapie orale durant 2 jours consécutifs.

Les résultats n'ont pas montré de différence significative entre les traitements.

3.2. Effets indésirables/Sécurité

Les effets indésirables enregistrés après administration de BECLOSPIN ont été principalement locaux : toux, candidose oropharyngée, gêne pharyngée, dysphonie, raucité de la voie.

Quelques cas d'irritation du visage après l'administration de corticoïdes inhalés à l'aide d'un masque facial ont été décrits. Il est recommandé de rincer le visage à l'eau après utilisation d'un masque facial.

Des réactions d'hypersensibilité (rash, urticaire, prurit et érythème et oedème de Quincke) ont été rapportées avec la béclométasone inhalée.

Dans les 2 études décrites ci-dessus d'une durée de 4 et 12 semaines, les effets indésirables ont été comparables entre les traitements et ont concerné principalement l'appareil respiratoire et la sphère ORL. Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'est survenu. Aucun effet n'a été observé sur le métabolisme osseux et la cortisolurie. Toutefois, les conséquences cliniques d'une administration à long terme, notamment sur le tissu osseux et la croissance, ne sont pas clairement établies. L'administration de fortes doses au long cours peut donc nécessiter une surveillance chez l'enfant.

3.3. Conclusion

La béclométasone en nébulisation a été non-inférieure à la béclométasone en aérosol administrée à l'aide d'une chambre d'inhalation dans une population d'enfants atteints d'asthme persistant modéré à sévère en termes de variation du DEP matinal après 4 semaines de traitement.

En comparaison avec le budésonide en nébulisation (étude ouverte), dans une population de nourrissons et d'enfants, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les traitements en termes de pourcentage de patients sans exacerbation sévère après 12 semaines de traitement.

Les traitements ont été bien tolérés et les effets indésirables, touchant principalement l'appareil respiratoire et la sphère ORL, ont été comparables entre les traitements. Aucun effet sur le métabolisme osseux et sur la cortisolurie n'a été observé après 4 et 12 semaines de traitement.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'asthme persistant sévère expose les patients à la survenue d'exacerbations sévères conduisant à des hospitalisations ou au traitement en unité de soins intensifs et pouvant engager le pronostic vital.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention dans le traitement continu de la maladie asthmatique.

Il existe de nombreuses alternatives.

Le service médical rendu par BECLOSPIN 400 µg/1 ml et 800 µg/2 ml est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

BECLOSPIN 400 µg/1 ml et 800 µg/2 ml n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à PULMICORT 0,5 mg/2 ml et 1 mg/2 ml.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Stratégie thérapeutique

Le traitement de l'asthme persistant sévère nécessite le plus souvent l'association de corticoïdes inhalés à forte dose, de broncho-dilatateurs d'action prolongée (β-2 agoniste inhalé, théophylline ou β-2 agoniste oral, voir d'un anticholinergique), et d'une corticothérapie orale. Il faut, à ce stade, différencier les cures courtes de corticoïdes oraux (6 à 8 jours) de la corticothérapie orale continue qui ne doit jamais être poursuivie sans que le médecin ne procède à des tentatives régulières visant à en réduire le niveau ou à la supprimer. Le but de l'association de corticoïdes inhalés à dose élevée et de broncho-dilatateurs d'action prolongée est de retarder ou réduire au minimum le recours à une corticothérapie orale continue.

La croissance des enfants recevant une corticothérapie inhalée à long terme doit être surveillée régulièrement. En cas de ralentissement de la croissance, le traitement devra être réévalué en vue de réduire les doses du corticoïde inhalé. Il conviendra de soigneusement peser les bénéfices attendus d'une corticothérapie face aux risques éventuels de ralentissement de la croissance.

4.3.2. Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Les spécialités BECLOSPIN contiennent un corticoïde fortement dosé administré par inhalation à l'aide d'un nébuliseur et sont destinées au traitement de fond de l'asthme persistant sévère. Ces médicaments sont réservés à l'enfant et au nourrisson en cas d'inaptitude à utiliser les autres dispositifs pour inhalation (dispositif poudre ou récipient pressurisé avec chambre d'inhalation et masque adapté). L'impossibilité ou le refus d'utiliser les dispositifs d'inhalation classiques concerne essentiellement les nourrissons. Il est également recommandé d'utiliser les corticoïdes en nébulisation comme traitement de recours en cas d'échec à un traitement bien conduit¹. Chez les enfants plus âgés, les dispositifs d'inhalation classiques sont en théorie adaptés, cependant, il est indispensable de vérifier la bonne exécution de l'inhalation à chaque consultation¹.

L'utilisation des corticoïdes en nébulisation, quand elle est nécessaire, doit être la plus courte possible, jusqu'à stabilisation de l'état du patient et/ou acceptation par le patient d'un autre dispositif d'inhalation.

Ces traitements ne sont pas destinés à juguler une crise d'asthme déclarée ou à soulager un épisode aigu de dyspnée ou de gêne respiratoire. Dans ces situations il faut avoir recours à un bronchodilatateur β-2 agoniste d'action rapide et de courte durée.

4.4. Population cible

La population cible de BECLOSPIN est définie par les nourrissons et les enfants atteints d'asthme persistants sévère, en cas d'inaptitude à utiliser les autres dispositifs pour

¹ Du bon usage des corticoïdes inhalés chez l'enfant asthmatique (nourrisson inclus) : Groupe de Recherche sur les Avancées en Pneumo-pédiatrie (GRAPP), Rev Mal Respir 2004 ; 21 : 1215-24

inhalation (dispositif poudre ou flacon pressurisé avec chambre d'inhalation et masque adapté) ou en cas d'échec à un traitement bien conduit.

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'apprécier la part des enfants atteints d'asthme persistant sévère nécessitant un traitement par nébulisation. Selon l'avis des experts, l'utilisation des corticoïdes administrés par nébulisation est marginale et concerne essentiellement des enfants de 0 à 4 ans et plus particulièrement les nourrissons. Chez les enfant de 5 ans et plus, ces traitements sont employés de façon exceptionnelle et la population concernée est trop faible pour pouvoir être quantifiée.

Dans la tranche d'âge des moins des 0-4 ans, la prévalence de l'asthme est de 6,5 % (CREDES, 2000), ce qui, rapporté à la population française (données INED (2004), représente une population de 247.000 enfants parmi lesquels 13 % sont atteints d'asthme persistant sévère, soit environ 32.000 enfants. Selon les experts, l'administration de corticoïdes inhalés par nébulisation serait nécessaire à environ 10 à 20% d'entre eux.

Par conséquent, la population cible de BECLOSPIN devrait se situer entre 3.500 et 6.500 patients.

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 les indication et posologie de l'AMM

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65 %