



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 septembre 2013

AVAMYS 27,5 µg/pulvérisation, suspension pour pulvérisation nasale

Flacon de 120 pulvérisations (CIP : 34009 383 224 4 6)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

DCI	furoate de fluticasone
Code ATC (2012)	R01AD12 (corticoïdes)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« Avamys est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans). Avamys est indiqué dans le traitement des symptômes de la rhinite allergique. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (centralisée)	Date initiale : 11/01/2008 Rectificatifs : 10/11/2011 et 15/03/2012 (modification des rubriques « Effets indésirables » et « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Conditions actuelles de prise en charge	<input checked="" type="checkbox"/> Sécurité Sociale : 30% <input checked="" type="checkbox"/> Collectivités	
Classement ATC	2012 R R01 R01A R01AD R01AD12	Système respiratoire Préparations nasales Décongestionnants et autres préparations à usage topique Corticoïdes Furoate de 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 25 juillet 2008 par arrêté du (JO du 25 juillet 2008).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Avamys est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans). Avamys est indiqué dans le traitement des symptômes de la rhinite allergique. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni trois nouvelles études d'efficacité :

► 2 études de protocoles identiques versus fexofénadine 180 mg en gélule et placebo¹, randomisées en double aveugle, double placebo, chez 936 patients dans la première étude et 680 patients dans la deuxième étude atteints de rhinite allergique saisonnière dont les symptômes étaient modérés à sévères. Après 2 semaines de traitements, le furoate de fluticasone en spray nasal a été supérieure à la fexofénadine et au placebo sur le score total des symptômes nasaux nocturnes² dans les 2 études ($p < 0,001$). La fexofénadine n'était pas différente du placebo dans les 2 études.

► 1 étude versus placebo³, randomisée en double aveugle, chez 315 patients atteints de rhinite allergique perannuelle. Après 4 semaines de traitement, le furoate de fluticasone en spray nasal a été supérieure au placebo en termes de variation moyenne par rapport à l'état initial du score total des symptômes nasaux (rTNSS⁴) : -3,19 avec le furoate de fluticasone versus -2,45 avec le placebo soit une différence de -0,741 ($IC_{95\%} = [-1,2 ; -0,24]$, $p = 0,004$).

Ces études confirment l'efficacité modérée du furoate de fluticasone dans la rhinite allergique saisonnière et perannuelle.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 27/04/2007 au 26/04/2012). Par ailleurs, au cours de cette période, le Pharmacovigilance Working Party a réévalué le risque d'événements indésirables systémiques associés à l'utilisation de la classe des corticoïdes inhalés et intranasaux, ce qui a conduit à l'harmonisation de l'ensemble des informations sur les risques d'effets indésirables oculaires, psychiatriques/comportementaux, portant sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, pour l'ensemble des corticoïdes inhalés et intranasaux.

Ainsi, l'analyse de l'ensemble de ces données a conduit aux modifications du RCP suivantes :

- Dans la rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, ajout d'informations sur les risques suivants :
 - glaucome et/ou d'une cataracte,
 - effets sur la croissance
 - effets psychiatriques et systémiques avec les corticoïdes incluant hyperactivité motrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant).

¹ Andrews CP et al. Fluticasone furoate nasal spray is more effective than fexofenadine for nighttime symptoms of seasonal allergy ; Allergy Asthma Proc. 2009 Mar-Apr;30(2):128-38

² Score total des symptômes nasaux nocturnes : somme des scores des réponses à trois questions, chaque réponse étant cotée de 0 à 3.

- Quelle était la difficulté à dormir la nuit dernière en raison des symptômes nasaux ?
- Combien de fois vos symptômes vous ont réveillé la nuit dernière ?
- Quel est le niveau de sévérité de l'obstruction nasale au réveil ?

³ Given JT et al. Fluticasone furoate nasal spray is effective and well tolerated for perennial allergic rhinitis in adolescents and adults. Am J Rhinol Allergy 2010;24(6):444-50

⁴ rTNSS (reflective Total Nasal Symptom Score) : somme des scores nasaux évalués au cours des 12 dernières heures. La sévérité de chacun des 4 symptômes (congestion, rhinorrhée, prurit, écoulement nasal) est évaluée sur une échelle de 0 à 3.

- Dans la rubrique Effets indésirables, ajout des risques suivants :
 - hypersensibilité
 - céphalées
 - modifications oculaires transitoires
 - effets nasaux : rhinergie, inconfort au niveau nasal (brûlures nasales, irritation nasales et douleurs nasales) et sécheresse nasale
 - retard de croissance

L'ensemble de ces modifications ont été examinées par la Commission de la transparence et présentées dans son avis de modifications des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP du 9 janvier 2013.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2013), AVAMYS a fait l'objet de 1,2 million de prescription. Cette spécialité a été majoritairement prescrite dans la rhinite allergique et vasomotrice (40 %), la rhinopharyngite (17 %), le traitement d'effets indésirables (11 %) et l'asthme (5 %).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le traitement symptomatique de la rhinite allergique et de l'urticaire, ainsi que leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{5, 6, 7}. Depuis la dernière évaluation par la Commission le 19 mars 2008, la place d'AVAMYS dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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 19 mars 2008 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ La rhinite allergique n'est pas une maladie grave mais 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 est moyen.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de première intention dans les formes modérées à sévères de la rhinite allergique.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.

⁵ Van Cauwenberge P et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy.2000; 55(2):116-34.

⁶ Bousquet et al. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (incollaboration with the World Health Organization, GA²LEN and AllerGen). Allergy 2008;63(Suppl. 86):8-160.

⁷ Conférence de consensus sur la « Prise en charge de l'urticaire chronique » sous l'égide de la Société française de dermatologie avec la participation de l'ANAES (janvier 2003)

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AVAMYS 27,5 µg/pulvérisation, suspension pour pulvérisation nasale reste modéré 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 : 30 %**

► **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 mars 2008

AVAMYS 27,5 µg/pulvérisation, suspension pour pulvérisation nasale
Flacon de 120 pulvérisations (CIP : 383 224-4)

GLAXOSMITHKLINE

Furoate de fluticasone

Date de l'AMM : 11 janvier 2008

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Furoate de fluticasone

1.2. Indication

« Adultes, adolescents (12 ans et plus) et enfants (de 6 à 11 ans). AVAMYS est indiqué dans le traitement des symptômes de la rhinite allergique ».

1.3. Posologie

Le furoate de fluticasone en suspension pour pulvérisation nasale est destiné à une administration par voie nasale uniquement. Pour obtenir l'effet thérapeutique optimal, une utilisation régulière est recommandée. Un effet apparaît dès 8 heures après la première administration. Cependant, plusieurs jours de traitement peuvent être nécessaires pour obtenir l'efficacité maximale, et le patient doit être informé que ses symptômes s'amélioreront grâce à une prise régulière et continue du traitement. La durée du traitement devra être limitée à la période d'exposition allergique.

Adultes et adolescents (12 ans et plus)

La posologie initiale recommandée est de deux pulvérisations (27,5 microgrammes de furoate de fluticasone par pulvérisation) dans chaque narine, une fois par jour (dose journalière totale = 110 microgrammes). Dès qu'un contrôle adéquat des symptômes est obtenu, une réduction de la posologie à une pulvérisation dans chaque narine (dose journalière totale = 55 microgrammes) peut être efficace en traitement d'entretien.

Enfants (de 6 à 11 ans)

La posologie initiale recommandée est d'une pulvérisation (27,5 microgrammes de furoate de fluticasone par pulvérisation) dans chaque narine, une fois par jour (dose journalière totale = 55 microgrammes). Les enfants ne répondant pas complètement au traitement par une pulvérisation dans chaque narine une fois par jour (dose journalière totale = 55 microgrammes) peuvent augmenter la posologie à deux pulvérisations dans chaque narine par jour (dose journalière totale = 110 microgrammes). Dès qu'un contrôle adéquat des symptômes est obtenu, il est recommandé de réduire la posologie à une pulvérisation dans chaque narine, une fois par jour (dose journalière totale = 55 microgrammes).

Enfants de moins de 6 ans

L'expérience chez l'enfant de moins de 6 ans est limitée. La tolérance et l'efficacité d'AVAMYS dans cette tranche d'âge n'ont pas été clairement établies.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans cette population.

Patients avec insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans cette population.

Patients avec insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'y a pas de données pour les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

R	:	Système respiratoire
R01	:	Préparations nasales
R01A	:	Décongestionnants et autres préparations à usage topique
R01AD	:	Corticoïdes
R01AD12	:	Furoate de fluticasone

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments strictement comparables

Il s'agit des autres corticoïdes locaux administrés par voie intranasale indiqués dans la rhinite allergique.

BECLO-RHINO 50 µg/dose (béclométasone). BECONASE 50 µg/dose (béclométasone). FLIXONASE 50 µg/dose (fluticasone). NASACORT 55 µg/dose (triamcinolone). NASALIDE 25 µg/dose (flunisonide). NASONEX 50 µg/dose (mométasone). PIVALONE 1 000 µg/dose (tixocortol). RHINOCORT 64 µg/dose (budésonide).

2.2.2. Médicaments strictement non strictement comparables

Sans objet

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres médicaments indiqués dans le traitement de la rhinite allergique : antihistaminiques H1, kétotifène, cromones et corticoïdes oraux.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'efficacité du furoate de fluticasone a été évaluée versus placebo dans la rhinite saisonnière et perannuelle chez des patients adultes et adolescents (à partir de 12 ans) ou des enfants de 2 à 11 ans, dans des études de phase III, randomisées et en double- aveugle. Le critère principal d'évaluation de ces études était le score de symptômes TNSS (« Total Nasal Symptom Score » portant sur la rhinorrhée, l'obstruction nasale, le prurit nasal et les éternuements appréciés sur les 12 dernières heures).

Dans la rhinite saisonnière, sur le score TNSS (durée des études : 2 semaines) :

- chez l'adulte et l'adolescent (4 études), le furoate de fluticasone 110 µg par jour a été supérieur au placebo ;
- chez l'enfant (1 étude), le furoate de fluticasone 110 µg par jour a été supérieur au placebo ; aucune différence significative n'a été observée avec la dose 55 µg par jour.

Dans la rhinite perannuelle, sur le score TNSS :

- chez l'adulte et l'adolescent (2 études de 4 et 6 semaines), le furoate de fluticasone à la dose de 110 µg par jour a été supérieur au placebo ;

- chez l'enfant (2 études de 6 et 12 semaines), le furoate de fluticasone 55 µg par jour a été supérieur au placebo ; aucune différence significative n'a été observée avec la dose 110 µg par jour.

Etant donné le faible pourcentage d'enfants de moins de 6 ans exposés au furoate de fluticasone dans les études (176 enfants au total) et l'absence de relation effet-dose claire, l'indication a été limitée aux enfants à partir de 6 ans.

3.2. Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents au cours des études ont été : épistaxis ($\geq 1/10$), ulcération nasale ($\geq 1/100$ à $< 1/10$). L'épistaxis était en général d'intensité faible à modérée. Chez les adultes et les adolescents, l'incidence d'épistaxis était supérieure lors d'une utilisation au long cours (plus de 6 semaines) par rapport à une utilisation à court terme (jusqu'à 6 semaines). Dans les études cliniques pédiatriques d'une durée allant jusqu'à 12 semaines, l'incidence d'épistaxis a été similaire pour les enfants traités par le furoate de fluticasone et par placebo. Ces données sont issues d'études ayant une durée de 2 à 12 semaines ; des résultats de biopsie après administration continue pendant 1 an sont attendus pour évaluer l'effet à long terme du furoate de fluticasone sur la muqueuse nasale.

Deux études d'une durée de 6 semaines évaluant spécifiquement la fonction surrénalienne ont été réalisées. Chez l'adulte et l'enfant, les modifications de la cortisolémie sur 24 h par rapport à l'état basal ont été similaires entre le furoate de fluticasone 110 µg/j et le placebo. Dans une étude de tolérance d'une durée de 52 semaines versus placebo, aucun effet cliniquement pertinent n'a été observé sur la cortisolurie sur 24 h.

Une étude d'une durée de 2 semaines versus placebo a évalué spécifiquement l'effet du furoate de fluticasone 110 µg/j sur la croissance. Le furoate de fluticasone a été non- inférieur au placebo sur le taux de croissance moyen (0,40 mm/semaine versus 0,42 mm/semaine avec le placebo soit une différence de 0,16 mm/semaine, IC95 % = [-0,13 ; 0,10], borne de non-infériorité : -20 mm/semaine). Une étude évaluant l'effet sur la croissance à long terme (12 mois) est prévue dans le plan de gestion des risques européen.

3.3. Conclusion

Le furoate de fluticasone a montré son efficacité versus placebo pour améliorer les symptômes nasaux de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans. Chez l'enfant de 2 à 6 ans, le furoate de fluticasone a été efficace mais l'absence de relation effet-dose claire a conduit à limiter son utilisation chez l'enfant à partir de 6 ans. Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été épistaxis et ulcérations nasales. Des données de tolérance à plus long terme sont attendues (biopsies de la muqueuse nasale) pour étudier l'évolution de ces effets indésirables lors d'une utilisation continue au long cours. Aucun effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (mesure de la cortisolémie et cortisolurie), ni sur la croissance n'a été observé. Aucune donnée comparative versus d'autres corticoïdes administrés par voie intranasale n'a été fournie.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La rhinite allergique n'est pas une maladie grave mais 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 est moyen. Cette spécialité est un traitement de première intention dans les formes modérées à sévères de la rhinite allergique. Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses. Le service médical rendu par AVAMYS 27,5 µg/pulvérisation, suspension pour pulvérisation nasale, est modéré dans cette indication.

4.2. Amélioration du service médical rendu

AVAMYS 27,5 µg/pulvérisation, suspension pour pulvérisation nasale n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base corticoïdes par voie intranasale dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Stratégie thérapeutique de référence

D'après les **recommandations de l'Académie Européenne d'Allergologie (2000)** la stratégie thérapeutique est basée 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* : anti-histaminiques H1 ; les cromones peuvent être une alternative.
- *symptômes modérés ou fréquents* : corticoïde par voie nasale ; ajouter un anti-histaminiques H1 en cas de non contrôle des symptômes
- *symptômes sévères* : association d'un corticoïde intranasal à un anti-histaminique 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* : anti-histaminiques H1
- *symptômes modérés ou fréquents* : corticoïde par voie nasale, ajouter un anti-histaminiques H1 en cas de non contrôle des symptômes
- *symptômes sévères* : association d'un corticoïde intranasal à un anti-histaminique H1 ; lorsque l'association ne permet pas le contrôle des symptômes, le choix thérapeutique se fera en fonction des symptômes qui persistent
- *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 anti-histaminique peut être essayé. En dernier recours, une immunothérapie peut être envisagée.

Dans la stratégie thérapeutique issue des **recommandations ARIA** (« Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma », groupe d'experts internationaux en collaboration avec l'OMS, 2001, révisé en 2007) une autre classification des rhinites allergiques a été définie en fonction de la durée et 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 pérennes sont des rhinites allergiques persistantes. Selon ces recommandations, chez l'adulte, les anti-histaminiques H1 (oral ou intranasal) représentent le traitement de première intention des rhinites allergiques intermittentes légères. Dans les formes intermittentes modérées-sévères et les formes persistantes légères, un antihistaminique H1 (oral ou intranasal) ou un corticoïde intranasal peuvent être utilisés en première intention. Dans les formes persistantes sévères un corticoïde intranasal doit être utilisé en première intention. En cas d'échec, le corticoïde intranasal sera associé à un antihistaminique H1. Chez l'enfant, les principes du traitement sont les mêmes avec les précautions nécessaires pour éviter les effets-secondaires typiques dans cette tranche d'âge notamment avec les corticoïdes.

4.3.2. Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

AVAMYS, furoate de fluticasone en pulvérisation nasale, est corticoïde intranasal supplémentaire qui peut s'utiliser en traitement de première intention dans les formes modérées à sévères de la rhinite allergique à partir de 6 ans.

4.4. **Population cible**

Il s'agit des enfants à partir de 6 ans et des adultes atteints de rhinite allergique. On ne dispose que d'une étude épidémiologique réalisée en Europe de l'ouest en 2004¹, chez l'adulte de plus de 18 ans. Le taux de prévalence de la rhinite allergique confirmée par un examen clinique a été estimé en France à 24,5 %. Il est difficile d'extrapoler ce résultat aux adolescents et aux enfants à partir de 6 ans car il très probablement surestimé.

Si malgré cette réserve, on extrapole ce résultat aux enfants à partir de 6 ans et aux adolescents, selon les données INED (2006), en France la rhinite allergique toucherait environ 13 millions de personnes de plus de 6 ans.

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 indications et posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement

35 %

¹Bauchau V et Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy*, 2005 ; 60 : 350-53



FR/FF/0035/13

