



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 FEVRIER 2020

acétonide de triamcinolone
NASACORT 55 µg par dose, suspension pour pulvérisation nasale

Nouvelles indications

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'extension d'indication au traitement symptomatique :

- de la rhinite allergique saisonnière (RAS) de l'enfant âgé de 2 à 5 ans
- de la rhinite allergique perannuelle (RAP) de l'enfant et de l'adolescent âgés de 2 à 17 ans.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

En cas d'allergie, la première mesure à mettre en œuvre est l'éviction de l'allergène dans la mesure du possible, ce qui s'avère difficile en cas d'allergie aux pollens. Chez l'enfant et l'adolescent, comme chez l'adulte, le traitement médicamenteux de la rhinite allergique fait appel d'abord aux antihistaminiques oraux ou par voie nasale et aux cromones puis aux corticoïdes par voie nasale.

Dans les recommandations ARIA de 2016, des associations corticoïde inhalé + antihistaminique oral ou intranasal sont proposées chez les patients ayant une forme modérée à sévère, toutefois, le niveau de preuve de ces recommandations est faible. En cas d'échec de ces traitements, des corticoïdes

oraux en cure courte peuvent être prescrits. Dans la rhinite sévère en échec à la corticothérapie, il peut être fait recours à une immunothérapie allergénique.

Place du médicament :

NASACORT est une option en cas d'échec des antihistaminiques anti-H1 de la rhinite allergique non sévère. Il peut être prescrit d'emblée en cas de rhinite allergique sévère.

La dose minimale efficace de glucocorticoïdes nasaux doit être recherchée.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication(s) concernée(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière (RAS) de l'enfant âgé de 2 à 5 ans - Traitement des symptômes de la rhinite allergique perannuelle (RAP), de l'enfant et de l'adolescent âgés de 2 à 17 ans.
SMR	Faible
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'acétonide de triamcinolone par rapport au placebo dans une seule des deux études réalisées et un seul des deux co-critères de jugement étudiés (indice nasal évaluant la congestion nasale, la rhinorrhée et les éternuements), chez des patients pédiatriques ayant une rhinite allergique perannuelle, - la faible quantité d'effet observée sur la réduction de l'indice nasal par rapport au placebo, - de l'absence de données dans la rhinite allergique saisonnière, - de l'absence de données chez les enfants de plus de 12 ans dans la rhinite allergique perannuelle, - de l'absence de données de qualité de vie, - des risques en termes de ralentissement de la croissance des enfants et d'effets indésirables liés au passage systémique dans le cas d'un traitement prolongé, - de l'absence de comparaison aux autres corticoïdes par voie nasale disponibles, <p>NASACORT 55 µg/ml (acétonide de triamcinolone), suspension pour pulvérisation nasale, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la rhinite allergique saisonnière chez l'enfant de 2 à 5 ans et de la rhinite allergique perannuelle chez l'enfant et l'adolescent de 2 à 17 ans.</p>
ISP	NASACORT (acétonide de triamcinolone) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	NASACORT (acétonide de triamcinolone) est une option en cas d'échec des antihistaminiques anti-H1 dans la rhinite allergique saisonnière ou perannuelle non sévère. Il peut être utilisé d'emblée en cas de rhinite allergique sévère.
Population cible	De 1,5 à 1,6 millions de patients.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication de NASACORT (acétonide de triamcinolone) dans l'extension d'indication :

- Traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière (RAS) de l'enfant âgé de 2 à 5 ans
- Traitement des symptômes de la rhinite allergique perannuelle (RAP) de l'enfant et de l'adolescent âgés de 2 à 17 ans.

NASACORT (acétonide de triamcinolone) a obtenu une AMM dans ces nouvelles indications le 11 octobre 2018.

La spécialité NASACORT (acétonide de triamcinolone) avait initialement une AMM dans :

- la rhinite allergique saisonnière (RAS) de l'adulte et de l'enfant de plus de 6 ans,
- la rhinite allergique perannuelle (RAP) de l'adulte.

Dans son avis de réinscription du 5 octobre 2016, la Commission avait considéré que le service médical rendu restait modéré dans ces indications.

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« NASACORT est indiqué dans le traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle de l'adulte et de l'enfant de 2 ans et plus. »

La demande d'inscription concerne l'extension d'indication suivante :

- Traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière (RAS) de l'enfant âgé de 2 à 5 ans.
- Traitement des symptômes de la rhinite allergique perannuelle (RAP), de l'enfant et de l'adolescent âgés de 2 à 17 ans.

03 POSOLOGIE

« **Posologie**

Adultes :

La dose initiale recommandée est de 220 microgrammes par jour, soit 2 pulvérisations dans chaque narine 1 fois par jour le matin. Une fois l'amélioration des symptômes obtenue, les patients peuvent être maintenus à une dose de 110 microgrammes par jour (1 pulvérisation dans chaque narine 1 fois par jour).

Population pédiatrique

Enfants âgés de 12 ans et plus :

La dose initiale recommandée est de 220 microgrammes par jour, soit 2 pulvérisations dans chaque narine 1 fois par jour le matin. Une fois l'amélioration des symptômes obtenue, les patients peuvent être maintenus à une dose de 110 microgrammes par jour (1 pulvérisation dans chaque narine 1 fois par jour).

Enfants âgés de 6 à 12 ans :

La dose recommandée est de 110 microgrammes par jour soit une pulvérisation dans chaque narine 1 fois par jour le matin. Chez les patients présentant des symptômes plus sévères, une dose de 220 microgrammes par jour peut être utilisée. Mais une fois l'amélioration des symptômes obtenue, les patients doivent être maintenus à la dose efficace la plus faible (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Enfants âgés de 2 à 5 ans :

La dose maximale recommandée est de 110 microgrammes par jour administrée en 1 pulvérisation dans chaque narine 1 fois par jour le matin (voir rubrique 4.4 et 5.1).

L'initiation et la durée du traitement sont fonction de l'exposition allergénique.

Chez l'enfant de moins de 12 ans, le traitement continu de plus de 3 mois n'est pas recommandé. »

04 BESOIN MEDICAL

► La maladie

Les signes cliniques de la rhinite allergique sont des éternuements, une rhinorrhée, un prurit et une obstruction nasale. Les rhinites allergiques peuvent être classées selon leur durée et leur intensité¹. Une première classification distingue la rhinite saisonnière de la rhinite perannuelle. La deuxième classification, plus récente, issue des Recommandations ARIA^{2,3}, et modifiée par Braun et al. (2010)¹, distingue la rhinite allergique intermittente (durée ≤ 4 semaines consécutives par an) de la rhinite allergique persistante (durée > 4 semaines). Deux groupes de sévérité ont été retenus : les formes sévères responsables d'une altération de la qualité de vie (formes modérées à sévères pour le consensus ARIA) et les autres formes qualifiées de légères.

La rhino-conjonctivite allergique, toutes causes confondues, affecte environ 17 % à 28,5 % de la population en Europe⁴. La moitié des rhinoconjonctivites allergiques sont déclenchées par des expositions aux pollens⁵. Elle est associée à un asthme allergique dans 10 à 40 % des cas⁶. Sa prévalence a été multipliée par 3 en 25 ans dans la population française. Les hypothèses pour expliquer cette progression sont multiples : l'urbanisation, les conditions climatiques, la pollution atmosphérique, les taux élevés d'ozone, le stress, etc...⁷

► La prise en charge

En cas d'allergie, la première mesure à mettre en œuvre est l'éviction de l'allergène dans la mesure du possible, ce qui s'avère difficile en cas d'allergie aux pollens. Chez l'enfant et l'adolescent, comme chez l'adulte, le traitement médicamenteux de la rhinite allergique fait appel d'abord aux antihistaminiques oraux ou nasaux et aux cromones puis aux corticoïdes nasaux⁸.

Dans les recommandations ARIA de 2016⁴, des associations corticoïde inhalé + antihistaminique oral ou intranasal sont proposées chez les patients ayant une forme modérée à sévère, toutefois, le niveau de preuve de ces recommandations est faible. En cas d'échec de ces traitements, des corticoïdes oraux en cure courte peuvent être prescrits. Dans la rhinite sévère en échec à la corticothérapie, il peut être fait recours à une immunothérapie allergénique. Toutefois, les corticoïdes oraux comme les corticoïdes par voie nasale administrés au long cours, sont associés à de nombreux risques de tolérance (notamment perturbation de la croissance chez l'enfant, freination de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, troubles oculaires et comportementaux) et l'efficacité de l'immunothérapie est modeste.

Compte tenu de ces éléments, le besoin est partiellement couvert ; il persiste donc un besoin à disposer de médicaments plus efficaces et mieux tolérés dans le traitement de la rhinite allergique, en particulier chez l'enfant.

¹ Braun J-J, Devillier P, Wallaert B, et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues) – texte long. Rev Mal Respir 2010;2 :S79-S105

² Bousquet 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(Suppl. 86):8-160.

³ Brozek J.L. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines. 2010 Revision. The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2010;126:466-76

⁴ Brozek J.L., Bousquet J, Agache I et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines - 2016 revision. J Allergy Clin Immunol 2017;40:950-958

⁵ Bauchau V & Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur Respir J 2004;24:758-764

⁶ Bousquet : Enquête sur le poids de la rhinite allergique en France. A survey of the burden of allergic rhinitis in France. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 2008;48:382-389

⁷ D. Charpin, D. Caillaud : Épidémiologie de l'allergie pollinique. Revue des Maladies Respiratoires 2014;31:365-374

⁸ Braun J-J, Devillier P, Wallaert B, et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues) – texte long. Rev Mal Respir 2010;27:S79-S105

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les corticoïdes nasaux ayant une indication en pédiatrie dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle et utilisés au même stade de la stratégie thérapeutique.

Nom (DCI) Laboratoire	Indication	Age minimum	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
BECLO-RHINO 50 µg/dose béclométasone (dipropionate) <i>Mylan Medical SAS</i>	Rhinites allergiques perannuelles ou saisonnières. Rhinites inflammatoires à éosinophiles.	3 ans	04/11/2015 (renouvellement de l'inscription)	Modéré	-	Oui
BECONASE 50 µg/dose béclométasone (dipropionate monohydraté) <i>GlaxoSmithKline</i>	Rhinites allergiques perannuelles ou saisonnières. Rhinites inflammatoires, en particulier rhinites à éosinophiles	6 ans	08/02/2017 (renouvellement de l'inscription)	Modéré	-	Oui
RHINOMAXIL100 µg/dose béclométasone <i>Zambon France</i>	Rhinites allergiques perannuelles ou saisonnières. Rhinites inflammatoires chroniques à éosinophiles.	3 ans	18/12/2013 (renouvellement de l'inscription)	Modéré	-	Oui
RINOCLENIL 100 µg/dose béclométasone <i>Chiesi SAS</i>	Rhinites allergiques perannuelles ou saisonnières. Rhinites inflammatoires chroniques à éosinophiles.	3 ans	12/12/2018 (renouvellement de l'inscription)	Modéré	-	Oui
RHINOCORT 64 µg/dose budésonide <i>Johnson & Johnson Sante Beauté France</i>	Traitement de la RA saisonnière ou perannuelle de l'adulte et de l'enfant de plus de 6 ans. Traitement symptomatique de la polypose nasale de l'adulte.	6 ans	16/09/2015 (renouvellement de l'inscription)	Modéré	-	Oui
AVAMYS 27,5 µg/pulvérisation fluticasone (furoate) <i>GlaxoSmithKline</i>	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 RA.	6 ans	07/11/2018 (renouvellement de l'inscription)	Modéré	-	Oui

Nom (DCI) Laboratoire	Indication	Age minimum	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
FLIXONASE 50 µg/dose fluticasone (propionate) <i>GlaxoSmithKline</i>	RA saisonnière de l'adulte et de l'enfant de plus de 4 ans. RA perannuelle de l'adulte et de l'enfant de plus de 12 ans.	RAS : 4 ans RAP : 6 ans	16/05/2018 (renouvellement de l'inscription)	Modéré	-	Oui
NASONEX 50 µg/dose (mométasone) <i>MSD France</i>	NASONEX, suspension pour pulvérisation nasale, est indiqué chez les adultes et les enfants à partir de 3 ans en traitement symptomatique de la RA saisonnière ou de la rhinite perannuelle. NASONEX, suspension pour pulvérisation nasale, est indiqué dans le traitement de la polypose nasale chez les adultes à partir de 18 ans.	3 ans	16/05/2018 (renouvellement de l'inscription)	Modéré	-	Oui
PIVALONE 1 POUR CENT tixocortol (pivalate) <i>Pfizer PFE France</i>	Manifestations inflammatoires et allergiques du rhinopharynx : - rhinites allergiques - rhinites saisonnières - rhinites congestives aiguës et chroniques - rhinites vasomotrices.	Pas d'âge mentionné	21/09/2016 (renouvellement de l'inscription)	Modéré	-	Oui

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de NASACORT (acétonide de triamcinolone) chez l'enfant et l'adolescent sont les médicaments cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays*	AMM		Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte	Oui (préciser date de début) / Non / Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulière(s)
Royaume-Uni	Oui	Oui	Oui (01/02/2009)	Indication de l'AMM
Allemagne	Oui	Oui	Oui (01/02/2009)	Indication de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Oui	Oui (11/12/2008)	Indication de l'AMM
Belgique	Oui	Oui	Non	Indication de l'AMM
Espagne	Oui	Oui	Non	Indication de l'AMM
Italie	Oui	Oui	Non	Indication de l'AMM
Autriche	Oui	Oui	Oui (01/02/2009)	Indication de l'AMM
Finlande	Oui	Oui	Oui (01/03/2008)	Indication de l'AMM
Irlande	Oui	Oui	Oui (02/03/2006)	Indication de l'AMM
Islande	Oui	Oui	Oui (12/01/2009)	Indication de l'AMM
Norvège	Oui	Oui	Oui (02/02/2009)	Indication de l'AMM
Suède	Oui	Oui	Oui (01/01/2008)	Indication de l'AMM

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	18/06/1997 (inscription)
Indication	Rhinite allergique saisonnière de <u>l'adulte et de l'enfant de plus de 6 ans</u> . Rhinite allergique perannuelle de <u>l'adulte</u> .
SMR (libellé)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Les rhinites allergiques sont considérées comme étant sans caractère habituel de gravité mais sont responsables d'une symptomatologie gênante et parfois invalidante. ▶ Les alternatives thérapeutiques sont nombreuses : corticoïdes locaux, antihistaminiques, désensibilisation. ▶ L'efficacité du principe actif est démontrée et sa tolérance est bonne. ▶ La place de NASACORT dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du traitement de la rhinite allergique est importante.
Place dans la stratégie thérapeutique	Sans objet
ASMR (libellé)	Compte tenu du fait que les autres produits déjà disponibles sont préconisés en 2 à 4 prises, NASACORT apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes d'observance par rapport aux autres corticoïdes administrés par voie nasale.
Etudes demandées	Sans objet

Date de l'avis (motif de la demande)	09/01/2002 (renouvellement de l'inscription)
Indication	Rhinite allergique saisonnière de <u>l'adulte et de l'enfant de plus de 6 ans</u> . Rhinite allergique perannuelle de <u>l'adulte</u> .
SMR (libellé)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Les affections concernées par NASACORT ne présentent pas de caractère de gravité. ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen. ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses. ▶ Le service médical rendu par NASACORT est modéré.
Place dans la stratégie thérapeutique	Cette spécialité est un traitement de première intention.
ASMR (libellé)	Sans objet
Etudes demandées	Sans objet

Date de l'avis (motif de la demande)	06/09/2006 (renouvellement de l'inscription)
Indication	Rhinite allergique saisonnière de l'adulte et de l'enfant de plus de 6 ans. Rhinite allergique perannuelle de l'adulte.
SMR (libellé)	Le service médical rendu reste modéré .
Place dans la stratégie thérapeutique	Sans objet
ASMR (libellé)	Sans objet
Etudes demandées	Sans objet

Date de l'avis (motif de la demande)	16/11/2011 (renouvellement de l'inscription)
Indication	Rhinite allergique saisonnière de l'adulte et de l'enfant de plus de 6 ans. Rhinite allergique perannuelle de l'adulte.
SMR (libellé)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ La rhinite allergique n'est pas une maladie grave, cependant, 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 de cette spécialité est moyen. ▶ Cette spécialité est un traitement de première intention. ▶ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses. <p>Le service médical rendu par NASACORT 55 µg/dose dans la rhinite allergique reste modéré.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	Sans objet
ASMR (libellé)	Sans objet
Etudes demandées	Sans objet

Date de l'avis (motif de la demande)	05/10/2016 (renouvellement de l'inscription)
Indication	Rhinite allergique saisonnière de l'adulte et de l'enfant de plus de 6 ans. Rhinite allergique perannuelle de l'adulte.
SMR (libellé)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Les affections concernées par NASACORT ne présentent pas de caractère de gravité. ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique. ▶ Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est moyen. ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention. ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses. ▶ Le service médical rendu par NASACORT est modéré.

Place dans la stratégie thérapeutique	Cette spécialité est un traitement de première intention.
ASMR (libellé)	Sans objet
Etudes demandées	Sans objet

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de NASACORT (acétonide de triamcinolone) dans l'extension d'indication à l'enfant de 2 à 5 ans dans la rhinite allergique saisonnière (RAS) et de 2 à 17 ans dans la rhinite allergique perannuelle (RAP) repose sur 3 études cliniques d'efficacité versus placebo, et 2 études de tolérance versus placebo (voir tableau 1).

Tableau 1 : Etudes cliniques présentées par le laboratoire

Etude	Publication	Méthodologie	Patients : Age (ans) RAS ou RAP	Groupes	Durée de traitement (semaines / N)
RG5029Y-314	-	Etude d' <u>efficacité de supériorité</u> , versus placebo randomisée, en double aveugle, multicentrique.	4 – 12 RAP	Acétonide de triamcinolone 110 µg ou 220 µg par jour placebo	12 / 319
XRG5029C/3502	Weinstein et al 2009 ⁹	Etude d' <u>efficacité de supériorité</u> , versus placebo randomisée, en double aveugle, multicentrique.	2 – 5 RAP	Acétonide de triamcinolone 110 µg par jour placebo	4 / 474
RG5029Y-305	Kobayashi et al 1995 ¹⁰ Erreur ! S ignet non défini.	Etude d' <u>efficacité de supériorité</u> , versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique.	11 – 59 RAP	Acétoniude de triamcinolone 220 µg par jour placebo	4 / 178 (dont 40 patients adolescents)
XRG5029C/3503	Skoner et al 2015 ¹¹	Etude de <u>tolérance</u> , versus placebo randomisée, double aveugle, multicentrique	3 – 9 RAP	Acétonide de triamcinolone 110 µg par jour placebo	52 / 298
Trica_L_04286	Georges et al 2014 ¹²	Etude de <u>tolérance</u> versus placebo randomisée, double aveugle, multicentrique.	2 – 11 RAP ou RAS	Acétonide de triamcinolone 110 µg ou 220 µg par jour placebo	6 / 140

L'étude RG5029Y-305 ne sera pas décrite dans la mesure où elle a inclus seulement 40 adolescents sur 178 patients sans stratification de la randomisation en fonction de l'âge.

Les données cliniques précédemment évaluées lors de la demande d'inscription seront également rappelées.

⁹ Weinstein S, Qaquadah P, Georges G, Nayak A. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide aqueous nasal spray in children aged 2 to 5 years with perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with an open-label extension. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102:339-47.

¹⁰ Kobayashi RH, Beaucher WN, Koepke, et al. Triamcinolone Acetonide Aqueous Nasal Spray for the Treatment of Patients with Perennial Allergic Rhinitis: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Clin Ther* 1995;17:503-513.

¹¹ Skoner DP, Berger WE, Gawchik Smet al. Intranasal triamcinolone and growth velocity. *Pediatrics.* 2015;135:e348-56.

¹² Georges G, Kim KT, Ratner P et al. Effect of intranasal triamcinolone acetonide on basal hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35:163-70.

08.1 Rappel des données évaluées par la Commission

Dans son avis du 18/06/1997 concernant l'inscription chez l'adulte (RAP et RAS) et l'enfant à partir de 6 ans (RAS), la Commission a évalué les données suivantes :

« Cinq études comparatives versus placebo ont montré l'efficacité de NASACORT à la dose de 220 µg par jour sur l'index nasal avec un effet constaté en un ou deux jours de traitement et qui se maintient au moins trois semaines.

Des essais comparatifs ont été réalisés versus le dipropionate de bécloéthasone (BECONASE) 400 µg/jour administré en deux fois, versus le budésonide (non commercialisé en France sous cette forme) à la dose de 400 µg par jour administré en deux fois et le dipropionate de fluticasone (non commercialisé en France) à la dose de 200 µg par jour administré en une fois. Toutes les études réalisées ont montré que le NASACORT sous forme aqueuse à la posologie proposée de 220 µg a une efficacité comparable aux corticoïdes administrés par voie nasale.

En ce qui concerne les effets indésirables, des études ont été réalisées notamment concernant l'effet sur l'axe hypothalamohypophysosurrénalien. Les résultats montrent que la variation de la corticosolémie avant et après traitement n'est pas significative avec NASACORT aux doses de 220 µg et 440 µg et il n'y avait pas non plus de modification de la cortisolurie des 24 heures après l'administration du produit. Les autres effets indésirables n'étaient pas différents de ceux observés avec le placebo.

NASACORT a également montré son efficacité chez des enfants de 6 à 12 ans dans la rhinite allergique pollinique. »

08.2 Données d'efficacité dans l'extension d'indication

8.2.1 Etude RG5029Y-314

Référence	Etude RG5029Y-314 Versus placebo - RAP
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité d'une administration quotidienne d'environ 110 et 220 µg de d'acétonide de triamcinolone une fois par jour versus placebo, pour soulager les symptômes de RAP chez les enfants.
Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique. Etude réalisée dans 20 centres aux Etats-Unis et au Canada.
Date et durée de l'étude	Du 23 octobre 1995 au 8 mars 1996
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">Age : 4 à 12 ansau moins un an d'antécédents de RAPEligibilité à un traitement par corticoïdes nasaux.Contrôle inadéquat des symptômes avec des antihistaminiques, des décongestionnants et/ou l'immunothérapie, ou un traitement antérieur réussi avec des corticoïdes nasaux.Réponse positive à un test de piqure cutanée pour les allergènes pérennes.
Schéma de l'étude	L'étude consistait en une phase de screening, une phase de référence et une phase de traitement en double aveugle de 12 semaines.
Traitements étudiés	<ul style="list-style-type: none">Acétonide de triamcinolone 110 µg/jAcétonide de triamcinolone 220 µg/j (non conforme à l'AMM chez les moins de 12 ans)Placebo
Co-critère de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none">Variation moyenne au cours des semaines 1 à 4 par rapport à la valeur initiale des scores de symptômes évalués séparément sur 24 heures pour la congestion nasale, l'écoulement nasal et les éternuements (cotation de chaque symptôme de 0 à 3).indice nasal (congestion nasale + écoulement nasal + éternuement, soit un score maximal de 9 points) au cours des semaines 1 à 4
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés :</u> <ul style="list-style-type: none">Variation moyenne par rapport à la valeur de référence des symptômes quotidiens : démangeaisons nasales, symptômes oculaires totaux et symptômes « instantanés » moyennés :

	<ul style="list-style-type: none"> - au cours de la période de 12 semaines, en double aveugle - à chaque semaine de la période en double aveugle - aux jours 1 à 14 de la période en double aveugle. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluation globale de l'efficacité par le médecin à S12 ▪ Evaluation globale de l'efficacité par le patient à S12
Taille de l'échantillon	Afin de mettre en évidence une différence entre un traitement actif et le placebo d'au moins 1 entre en termes de variation de la sévérité des symptômes avec un écart-type de 1,75, avec une puissance de 90 % et un risque alpha de 0,025, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 100 patients par groupe de traitement. L'estimation de la différence entre les traitements est basée sur les résultats de l'étude RG 5029Y-312.
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement :</u> Analyse de covariance (ANCOVA) avec le traitement et le centre comme principales variables et les valeurs à l'inclusion comme co-variable. Gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests par la méthode de Bonferroni avec ajustement du risque alpha pour 2 comparaisons. Il pouvait être conclu à une différence statistiquement significative si $p \leq 0,0250$.</p> <p><u>Population d'analyse :</u> Tous les patients inclus ayant au moins une évaluation.</p>

Résultats :

La dose de 220 µg/j d'acétonide de triamcinolone n'étant pas conforme à l'AMM pour les enfants de 4 à 12 ans, les résultats concernant cette dose ne seront pas décrits.

► Effectifs

Au total, 319 ont été randomisés dans l'étude dont 100 patients dans le groupe 110 µg/j, 114 dans le groupe 220 µg/j et 100 dans le groupe placebo.

Quatre patients n'ont pas eu d'évaluation de leurs symptômes, par conséquent, la population d'analyse est de 315 patients.

Trente-trois patients n'ont pas terminé l'étude (15 dans le groupe 110 µg/j, 12 dans le groupe 220 µg/j et 5 dans le groupe placebo) dont 7 pour déviation au protocole et 8 pour retrait de consentement.

Treize patients (13) ont été déclarés comme non évaluables.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients inclus étaient âgés de 9,0 ans en moyenne, de sexe masculin (66 %).

Les scores des symptômes à l'inclusion mesurés sur 24 h étaient de 2,42 pour la congestion nasale, 2,17 pour l'écoulement nasal, 1,62 pour l'éternuement, 1,93 pour le prurit nasal et 1,41 pour les symptômes oculaires chaque symptôme cotés de 0 à 3). L'index nasal (congestion nasale + écoulement nasal + éternuement) était de 6,21.

► Co-critères de jugement principaux

En prenant en compte un risque alpha ajusté de 0,025, il a été conclu à une différence significative entre la dose 110 µg/j d'acétonide de triamcinolone et le placebo en termes de variation moyenne de l'indice nasal entre les semaines 1 et 4 par rapport à l'inclusion ($-1,93 \pm 0,15$ versus $-1,42 \pm 0,15$, $p = 0,016$). Toutefois, lorsque les 3 symptômes composant ce score ont été évalués séparément, une différence significative n'a été observée que pour un seul de ces symptômes, l'écoulement nasal ($-0,64 \pm 0,06$ versus $-0,44 \pm 0,06$, $p = 0,015$).

Le risque alpha ajusté prévu au protocole tient compte de la comparaison de deux doses d'acétonide de triamcinolone, 110 et 220 µg/j mais ne tient pas compte de la multiplicité des critères de jugement étudiés. Par conséquent, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

8.2.2 Etude Weinstein et al. (2009)

Référence	Weinstein et al. (2009) - XRG5029C/3502 Versus placebo – RAP
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'acétonide de triamcinolone 110 µg une fois par jour, versus placebo, en termes de sévérité des symptômes, chez les enfants âgés de 2 à 5 ans ayant une RAP.
Type de l'étude	Étude de phase III de supériorité versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, en groupes parallèles suivie d'une période de 6 mois ouverte. Lieu de l'étude non indiqué.
Date et durée de l'étude	Etude réalisée entre le 4 mars 2004 et le 6 mars 2006
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Age : 2 à 5 ans ▪ RAP depuis au moins un an avec ou sans RAS ▪ Aucun écart cliniquement significatif par rapport à la normale lors de l'examen physique général ▪ Somme des scores de symptômes pour la congestion nasale, l'écoulement nasal et l'éternuement d'au moins 18 sur 36 pendant 3 des 5 jours précédant la visite de randomisation (visite 2) en plus du matin de la randomisation (c.-à-d. 3 symptômes x 3 score maximum x 4 jours) ▪ Test cutané positif ou documenté (au cours de l'année écoulée) ou test radioallergosorbant (RAST) à un allergène pérenne pertinent dans l'environnement du patient.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Asthme nécessitant un traitement à long terme par corticoïde inhalé ou un traitement par corticoïde systémique durant les 6 mois de l'étude
Schéma de l'étude	L'étude consistait en une période de screening de 14 jours, une visite de randomisation, une période de traitement de 4 semaines en double aveugle et une période de 6 mois ouverte. Les traitements pour les symptômes de l'AR ont été interrompus 5 jours avant la randomisation, sauf pour le sirop de loratadine 5 mg une fois par jour, qui pouvait être utilisé comme médicament de secours tout au long de l'étude.
Traitements étudiés	<p><u>Phase en double aveugle de 4 semaines :</u> Acétonide de triamcinolone : 110 µg/j sous forme de spray nasal aqueux Placebo</p> <p><u>Phase en ouvert pendant 6 mois :</u> Acétonide de triamcinolone : 110 µg/j sous forme de spray nasal aqueux</p>
Critère de jugement principal	Sévérité des symptômes évaluée par la variation par rapport à l'inclusion du score moyen iTNSS ¹³ .
Critères de jugement secondaires	<p>Critères de jugement secondaires exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Variation par rapport à l'inclusion du score moyen du rTNSS¹³ pendant la période de traitement en double aveugle ▪ TNSS hebdomadaire, ▪ Score total quotidien moyen (TSS) (TNSS plus le score pour les symptômes oculaires totaux : démangeaisons, larmoiement et rougeurs) ▪ Evaluations globales des médecins ▪ Score des symptômes individuels
Taille de l'échantillon	Un total de 400 patients était nécessaire pour rejeter l'hypothèse nulle d'absence de différence entre les traitements avec une puissance de 90 % en tenant compte d'une différence moyenne entre les traitements en termes de variation par rapport à l'inclusion de l'iTNSS ≥ 0,65 point et un écart-type de 2,0 points. La taille de l'échantillon était également suffisante pour rejeter l'hypothèse nulle dans le cas du rTNSS.
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Méthode d'analyse :</u> Score TNSS : analyse de covariance avec comme classes de variables le traitement et le site et comme co-variable la valeur à l'inclusion.</p> <p><u>Population de l'étude :</u> Population d'analyse de la tolérance : population ayant reçu au moins une dose de traitement Population d'analyse de l'efficacité : population en intention de traiter (ITT) définie par tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement et qui ont eu une mesure</p>

¹³ **Total Nasal Symptom Score (TNSS), reflective TNSS (rTNSS) et instantaneous TNSS (iTNSS)** : somme des scores de 4 principaux symptômes nasaux : congestion nasale, prurit nasal, éternuement et rhinorrhée. Tous les symptômes sont évalués par les patients et répertoriés 2 fois par jour dans des cahiers et chaque symptôme est coté sur une échelle à 4 points de 0 (absence de symptômes) à 3 (symptômes gênants interférant avec les activités/le sommeil).

rTNSS : Les patients évaluent leurs symptômes nasaux sur les 12 dernières heures, le matin et le soir. Par conséquent, le score maximal pour le rTNSS est de 24, c'est-à-dire 4 (symptômes) x 3 (score maximum) x 2 (matin+soir).

iTNSS : Les patients évaluent leurs symptômes nasaux 10 min avant l'administration.

du TNSS le matin suivant chaque prise du médicament au cours de la période en double-aveugle.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 474 patients ont été randomisés dans l'étude dont 236 dans le groupe acétonide de triamcinolone et 238 dans le groupe placebo.

La population en ITT a comporté 464 patients dont 231 dans le groupe acétonide de triamcinolone et 233 dans le groupe placebo.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients inclus étaient âgés de 3,6 (\pm 1,05) ans en moyenne (3,6 \pm 1,05 ans dans le groupe acétonide de triamcinolone et 3,5 (\pm 1,04) ans dans le groupe placebo), principalement de sexe masculin (53,2 % dans le groupe acétonide de triamcinolone et 61,4 % dans le groupe placebo).

Tous les patients ont eu un diagnostic confirmé par Prick test ou RAST.

Les principaux allergènes perannuels responsable de l'allergie étaient ceux du chat et du chien (voir tableau 2).

Tableau 2 : Diagnostic de la rhinite allergique perannuelle

Diagnostic, n (%)	Acétonide de triamcinolone (n = 236)	Placebo (n = 238)
Prick test cutané		
Chat	111 (47,0)	91 (38,2)
Chien	119 (50,4)	140 (58,8)
Moisissures	93 (39,4)	81 (34,0)
Acariens	57 (24,2)	46 (19,3)
Autres*	63 (26,7)	56 (23,5)
RAST	8 (3,4)	10 (4,2)
Au moins un allergène perannuel (déterminé)	238 (100,0)	236 (100,0)

* Autres allergènes : poussière de maison, cafards

A l'inclusion, le score iTNSS était de 7,51 (\pm 1,98) dans le groupe acétonide de triamcinolone et de 7,56 (\pm 2,24) dans le groupe placebo.

Le score rTNSS était de 7,98 (\pm 1,96) dans le groupe acétonide de triamcinolone et de 7,86 (\pm 2,09) dans le groupe placebo.

► Critère de jugement principal : score iTNSS évalué à S4

Pendant la période de traitement en double aveugle, aucune différence significative entre acétonide de triamcinolone et placebo n'a été observée sur la variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale du iTNSS : -2,28 (\pm 0,16) dans le groupe acétonide de triamcinolone versus -1,92 (\pm 0,16) dans le groupe placebo, soit une différence moyenne de 0,36 \pm (IC_{95%} = [-0,06 ; +0,77], p = 0,0946).

► Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires en l'absence de prise en compte de l'inflation du risque alpha.

Leur analyse suggère notamment que la variation du score rTNSS a été de -2,31 (\pm 0,15) dans le groupe acétonide de triamcinolone et de -1,87 (\pm 0,15) dans le groupe placebo.

08.3 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue les études décrites dans le présent avis.

08.4 Tolérance

8.4.1 Données issues des études cliniques

8.4.1.1 Etude Skoner et al (2015) - XRG5029C/3503

Il s'agit d'une étude de phase IV de supériorité de tolérance versus placebo, randomisée en double aveugle, multicentrique, en groupes parallèles, réalisée aux Etats-Unis, dont l'objectif principal était de comparer la vitesse de croissance prépubère chez des enfants âgés de 3 à 9 ans avec un traitement pour une RAP confirmée par test cutané par un spray nasal d'acétonide de triamcinolone (110 µg/j) ou un placebo pendant 12 mois. Les patients ont été suivis encore pendant 2 mois après l'arrêt du traitement.

Les patients devaient être symptomatiques (score quotidien total du TNSS ≥ 4 sur 12) pendant 4 des 7 jours consécutifs immédiatement avant et y compris le matin du jour de la randomisation. Les enfants âgés de 3 ans à 9 ans pour les garçons et les filles âgées de 3 ans à 8 ans devaient être sexuellement prépubères.

Le sirop de loratadine a été fourni comme médicament de secours.

Le critère de jugement principal était la vitesse de croissance (cm/an) au cours de la période de traitement en double aveugle.

L'analyse a été effectuée sur la population en ITT modifiée (ITTm) définie par les patients randomisés ayant eu au moins 3 visites post-randomisation avec mesure de la taille.

Un effectif de 224 patients (112 dans chaque groupe) a été jugé nécessaire pour obtenir une précision de $2 \times 0,45$ cm/an dans l'IC_{95%} de la différence entre les groupes pour la vitesse moyenne en prenant en compte une erreur standard estimée à 1,717 cm/an. Sur cette base, la population ITTm devait représenter au moins 82 % de l'effectif total randomisé. Par conséquent, il était nécessaire d'inclure 274 patients afin d'obtenir une population de 224 patients.

La randomisation a été stratifiée par groupes d'âge (3 à 5 ans versus 6 à 9 ans) et par sexe.

Le critère de jugement principal a été analysé par ANCOVA utilisant comme variables le traitement, l'âge et le sexe et comme covariable la vitesse de croissance.

► Résultats

Un total de 298 enfants a été randomisé et traité (acétonide de triamcinolone : n = 150 et placebo : n = 148) et 216 enfants ont terminé l'étude (acétonide de triamcinolone : n = 109 et placebo : n = 107). Les principales causes d'arrêt de l'étude étaient une violation au protocole (8,7 %), un patient perdu de vue (4,0 %) et un retrait de consentement (5,7 %).

La population ITTm comportait 267 patients dont 134 dans le groupe acétonide de triamcinolone et 133 dans le groupe placebo.

L'âge moyen des patients était de 6,53 ans. A la visite de randomisation, les classes d'âge étaient réparties de la façon suivante :

- 3 ans à 5 ans : 37,1 %
- 6 ans à 9 ans : 62,5 %
- 10 ans : 0,3 %

La population incluse comportait une majorité de garçons (57,9 %).

Résultats sur la vitesse de croissance :

Au cours de la période de pré-inclusion, la vitesse de croissance moyenne était de 6,70 ($\pm 4,09$) cm/an dans le groupe acétonide de triamcinolone et de 6,06 ($\pm 3,15$) dans le groupe placebo.

Après 12 mois, la vitesse de croissance moyenne ajustée a été plus faible dans le groupe acétonide de triamcinolone que dans le groupe placebo :

- 5,61 ($\pm 1,56$) cm/an dans le groupe acétonide de triamcinolone,
 - 6,0 ($\pm 1,32$) cm/an dans le groupe placebo,
- soit une différence significative de -0,45 cm/an (IC_{95%} = [-0,78 ; -0,11], p = 0,0096).

Deux mois après l'arrêt du traitement, la vitesse de croissance moyenne ajustée a été de 6,59 (\pm 4,57) cm/an dans le groupe acétonide de triamcinolone et de 5,89 (\pm 3,75) cm/an dans le groupe placebo.

Autres résultats de tolérance :

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 80,1 % dans le groupe acétonide de triamcinolone et de 76,9 % dans le groupe placebo. Ces EI ont été considérés comme liés au traitement chez 12,3 % des patients dans le groupe acétonide de triamcinolone et de 8,2 % dans le groupe placebo. Il s'agissait principalement d'EI touchant l'appareil respiratoire (9,6 % dans le groupe acétonide de triamcinolone versus 6,1 % dans le groupe placebo) dont respectivement 8 cas (5,5 %) d'épistaxis versus 5 (3,4 %), et 3 cas (2,1 %) de gêne nasale versus aucun.

8.4.1.1 George et al (2014) - Trica_L_04286

Il s'agit d'une étude de supériorité, de tolérance versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, en groupes parallèles, réalisée aux Etats-Unis, dont l'objectif principal était de comparer l'effet d'un traitement de 6 semaines avec de l'acétonide de triamcinolone sous forme de spray nasal aqueux versus placebo sur la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) de base mesurée par l'aire sous la courbe du cortisol sérique entre 0 et 24 h (ASC_{0-24h}) chez 140 enfants de 2 ans à 11 ans ayant une rhinite allergique saisonnière ou perannuelle confirmée par test cutané. Les patients devaient avoir au moins un des symptômes nasaux les plus courants de la RA évalué au moins à 1 sur une échelle de 0 à 3, 24 heures avant le dépistage. Le taux de cortisol sanguin (matin) devait être de 5 à 22 μ g/dl.

Après 6 semaines de traitement, le rapport entre l' ASC_{0-24h} du cortisol sérique après traitement dans le groupe acétonide de triamcinolone et l' ASC_{0-24h} du cortisol sérique après traitement dans le groupe placebo était de 0,966 ($IC_{95\%}$, = [0,892 ; 1,045]).

8.4.2 Données de pharmacovigilance

NASACORT (acétonide de triamcinolone) fait l'objet d'un Plan de Gestion de Risques (PGR). Les activités de routine de pharmacovigilance sont considérées comme suffisantes et aucune mesure additionnelle de réduction du risque n'est nécessaire.

Le laboratoire a fourni les données du PBRER couvrant la période du 20/02/2012 au 13/07/2017. Les risques identifiés et les risques potentiels concernant l'utilisation de NASACORT sont résumés dans le tableau suivant :

Risques importants identifiés	Réactions d'hypersensibilité pouvant être parfois graves Retard de croissance chez les enfants Perforation du septum nasal Affections oculaire (cataracte, glaucome et augmentation de la pression intraoculaire) Infections nasales et pharyngées à <i>Candida albicans</i> Choriorétinopathie
Risques importants potentiels	Insuffisance surrénalienne (chez les patients initialement traités à long terme par des stéroïdes par voie systémique et/ou traités de façon concomitante par des stéroïdes par voie systémique)
Informations manquantes	Tératogénicité chez la femme enceinte Utilisation chez l'enfant de moins de 2 ans

Une analyse cumulative des données jusqu'au 30 novembre 2016 chez les patients âgés de 2 à 5 ans a été effectuée à partir de la base de données internationale de pharmacovigilance et a permis de retrouver un total de 80 cas (6 sollicités et 74 spontanés). Aucun cas d'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et aucun cas de retard de croissance n'a été retrouvé.

Une analyse cumulative des données jusqu'au 31 juillet 2018 chez les patients âgés de 2 à 5 ans a été effectuée à partir de la base de données internationale de pharmacovigilance. Sur un total de 102 cas rapportés (dont 6 cas français), 20 ont été signalés comme graves. Aucun de ces cas n'a

été fatal. Il a été conclu que le profil de tolérance n'était pas différent de celui observé dans les autres tranches d'âge.

8.4.3 Données issues du RCP

► Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec NASACORT (acténonide de triamcinolone) sont des céphalées, un épitaxis, une toux, une rhinite, une pharyngite, un syndrome grippal, une dyspepsie, des anomalies dentaires ($\geq 1/100$ et $< 1/10$).

► Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi dans la population pédiatrique

« NASACORT ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans.

Le risque d'effet systémique, de freination corticosurrénalienne et de retentissement sur la croissance de l'enfant est majoré en cas d'administration concomitante d'une corticothérapie par voie inhalée ou à *fortiori* par voie systémique.

Un ralentissement de croissance a été rapporté chez les enfants sous corticothérapie nasale incluant NASACORT aux doses thérapeutiques dans des études à long terme (1 an de traitement). Il est recommandé une surveillance régulière de la taille des enfants sous corticothérapie nasale. L'effet du traitement doit être contrôlé afin de réduire la dose de corticostéroïde nasal, si possible, à la dose la plus faible à laquelle un contrôle efficace des symptômes est obtenu. Les effets à long terme d'un ralentissement de la croissance associée aux corticoïdes par voie nasale, incluant l'impact sur la taille adulte finale ne sont pas connus. Par ailleurs, il est fortement recommandé d'adresser le patient à un pédiatre, en particulier pour les enfants de moins de 6 ans.

Troubles visuels : des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choroïdopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale. Aussi une surveillance étroite est justifiée chez les patients présentant des troubles visuels ou des antécédents d'élévation de la pression intraoculaire, de glaucome et/ou de cataracte.

Des effets systémiques peuvent apparaître, en particulier, lors du 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). 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 corticoïde 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.

L'administration locale par voie nasale de corticoïde n'est pas recommandée chez les patients ayant présenté récemment une ulcération de la cloison nasale, ou ayant subi une intervention ou un traumatisme au niveau du nez, tant que la guérison n'est pas complète.

En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer un œdème de la muqueuse nasale, particulièrement dans les cas d'une utilisation à long terme et une gêne respiratoire. »

08.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de NASACORT (acétonide de triamcinolone) dans l'extension d'indication à l'enfant de 2 à 5 ans dans la rhinite allergique saisonnière (RAS) et de 2 à 17 ans dans la rhinite

allergique perannuelle (RAP) repose sur 3 études cliniques d'efficacité versus placebo, et 2 études de tolérance versus placebo.

► Efficacité

Le laboratoire a fourni 2 études cliniques d'efficacité de phase III, de 4 semaines dans la RAP, l'une, chez les enfants âgés de 4 à 12 ans et l'autre, chez les enfants de 2 à 5 ans. Ces études étaient comparatives versus placebo, randomisées, en double aveugle, multicentriques. Les patients étaient symptomatiques et dans la 1^{ère} étude en échec des antihistaminiques, des décongestionnants et/ou de l'immunothérapie.

Dans la 1^{ère} étude (n = 319 enfants de 4 à 12 ans, 2 doses étudiées, 220 µg/j et 110 µg/j, cette dernière étant la dose conforme à l'AMM dans la tranche d'âge étudiée), deux co-critères ont été évalués : L'indice nasal qui évalue 3 symptômes (congestion nasale + l'écoulement nasal + les éternuements) sur 4 semaines avec une cotation de 0 à 3 soit un score total maximum de 9 points, et la variation moyenne sur 4 semaines de ces symptômes évalués sur 24 heures. La supériorité de la dose 110 µg/j a été démontrée par rapport au placebo sur la variation moyenne de l'indice nasal entre les semaines 1 à 4 par rapport à l'inclusion : variation de $-1,96 \pm 0,15$ (p = 0,016) versus $-1,42 \pm 0,15$ (p = 0,016). Lorsque les 3 symptômes composant ce score ont été évalués séparément, une différence significative n'a été observée que pour un seul de ces symptômes, l'écoulement nasal ($-0,64 \pm 0,06$ versus $-0,44 \pm 0,06$, p = 0,015). Il convient de noter qu'aucune procédure de gestion de l'inflation du risque alpha n'a été prévue du fait de la multiplicité des tests pour les co-critères de jugement. Par conséquent, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Dans la 2^{ème} étude (n = 474 enfants de 2 à 5 ans, une dose étudiée, 110 µg/j), aucune différence significative n'a été observée entre l'acétonide de triamcinolone 110 µg/j et le placebo sur le score de sévérité des symptômes TNSS instantané (critère de jugement principal, mesuré 10 min avant l'administration) : $-2,28 \pm 0,16$ versus $-1,92 \pm 0,16$ (NS). Le TNSS évalue 4 symptômes (congestion nasale, prurit nasal, éternuement et rhinorrhée) cotés de 0 à 3, soit un score total maximum de 12. Les résultats sur le score TNSS mesuré sur 24 h (critère de jugement secondaire considéré comme exploratoire) ont été du même ordre : $-2,31 \pm 0,15$ versus $-1,87 \pm 0,15$.

► Tolérance

Deux études de tolérance américaines ont été fournies, l'une ayant évalué l'effet sur la croissance chez 298 enfants de 3 à 9 ans ayant une RAP, traités pendant 12 mois et l'autre ayant évalué le taux de cortisol sérique sur 24 h chez des enfants de 2 à 11 ans ayant une RAP ou une RAS, traités pendant 6 semaines.

Après 12 mois de traitement, un effet sur la croissance a été observé avec une réduction de 0,45 cm/an dans le groupe acétonide de triamcinolone par rapport au placebo (p = 0,0096). Deux mois après l'arrêt du traitement, la vitesse de croissance moyenne ajustée a été de 6,59 ($\pm 4,57$) cm/an dans le groupe acétonide de triamcinolone et de 5,89 ($\pm 3,75$) cm/an dans le groupe placebo

Le rapport de l'ASC_{0-24h} du cortisol sérique entre acétonide de triamcinolone et placebo a été de 0,966 (IC_{95%} = [0,892 ; 1,045]).

► Discussion

Dans la 1^{ère} étude, la supériorité de l'acétonide de triamcinolone 110 µg/jour a été démontrée chez les enfants âgés de 4 à 12 ans ayant une RAP en termes de sévérité des symptômes de congestion nasale, d'écoulement nasal et d'éternuements (indice nasal), cependant, l'effet observé est de faible amplitude et une différence significative que pour l'écoulement nasal parmi les 3 symptômes de ce critère. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence dans la mesure où, si l'inflation du risque alpha a été prise en compte pour les comparaisons multiples liées aux 3 groupes de l'étude, elle n'a pas été prise en compte pour la multiplicité des critères de jugements principaux (indice nasal et score des symptômes individuels).

Dans la 2^{ème} étude, aucune différence significative n'a été observée entre l'acétonide de triamcinolone 110 µg/jour et le placebo en termes de score TNSS instantané chez les enfants âgés de 2 à 5 ans. Ce critère est contraignant car il mesure les symptômes 10 minutes avant la prise suivante, toutefois, les scores obtenus sur 24 h (« reflective TNSS » pour lequel les scores ont été mesurés matin et soir) sont du même ordre. Cette étude ne permet pas non plus d'avoir de données chez des enfants plus âgés et les adolescents dans la RAP.

Dans ces études, l'acétonide de triamcinolone n'a pas été évalué chez les adolescents (12-17 ans). Aucune donnée n'a été fournie dans la RAS.

L'impact de l'acétonide de triamcinolone par voie nasale sur la qualité de vie n'a pas été évalué, or celle-ci est fortement altérée en cas de rhinite allergique.

En termes de tolérance, un effet sur la croissance a été observé après 12 mois de traitement montrant une réduction de sa vitesse. Deux mois après l'arrêt de traitement, la différence de vitesse de croissance n'a plus été observée. Le cortisol sérique sur 24 heures mesuré après 6 semaines n'a pas été modifié. Toutefois, il persiste des incertitudes sur les effets à plus long terme sur la croissance et l'axe hypothalamo-hypophysaire et surrénalien. Le RCP précise l'ensemble des risques systémiques consécutifs à une administration au long cours de fortes doses corticoïdes par voies intranasales en termes de réduction de la croissance, de freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire et surrénalien, de troubles visuels et de troubles psychologiques et du comportement.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact de NASACORT (acétonide de triamcinolone) sur la morbidité ou la qualité de vie. En conséquence, NASACORT (acétonide de triamcinolone) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin de santé médical partiellement couvert identifié.

08.6 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En cas d'allergie, la première mesure à mettre en œuvre est l'éviction de l'allergène dans la mesure du possible, ce qui s'avère difficile en cas d'allergie aux pollens. Chez l'adolescent, comme chez l'adulte, le traitement médicamenteux de la rhinite allergique fait appel d'abord aux antihistaminiques oraux ou nasaux et aux cromones puis aux corticoïdes nasaux¹⁴.

Dans les recommandations ARIA de 2016⁴, des associations corticoïde inhalé + antihistaminique oral ou intranasal sont proposées chez les patients ayant une forme modérée à sévère, toutefois, le niveau de preuve de ces recommandations est faible. En cas d'échec de ces traitements, des corticoïdes oraux en cure courte peuvent être prescrits. Dans la rhinite sévère en échec à la corticothérapie, il peut être fait recours à une immunothérapie allergénique.

Place de NASACORT (acétonide de triamcinolone) dans la stratégie thérapeutique :

NASACORT est une option en cas d'échec des antihistaminiques anti-H1 de la rhinite allergique non sévère. Il peut être prescrit d'emblée en cas de rhinite allergique sévère.

La dose minimale efficace doit être recherchée.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

Chez les patients de 12 ans et plus la dose initiale de 220 µg/jour devra être abaissée à 110 µg/jour une fois l'amélioration des symptômes obtenue.

Chez les enfants de 6 à 12 ans nécessitant une dose de 220 µg/jour, une fois l'amélioration des symptômes obtenue, les patients doivent être maintenus à la dose efficace la plus faible.

L'initiation et la durée du traitement sont fonction de l'exposition allergénique.

Chez l'enfant de moins de 12 ans, le traitement continu de plus de 3 mois n'est pas recommandé.

¹⁴ Braun J-J, Devillier P, Wallaert B, et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues) – texte long. Rev Mal Respir 2010 ; 27 : S79-S105

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► Les rhinites allergiques saisonnières et perannuelles sont des affections bénignes, cependant leurs symptômes peuvent altérer la qualité de vie, notamment dans les formes sévères.

► NASACORT 55 µg/ml (acétonide de triamcinolone), suspension pour pulvérisation nasale est un traitement à visée symptomatique.

► Au regard de sa faible quantité d'effet en termes de réduction des symptômes de rhinite allergique et de son profil de tolérance comportant de nombreux risques systémiques, notamment le risque de réduction de la vitesse de croissance, tel qu'observé dans une étude chez l'enfant, son rapport efficacité/effets indésirables est faible dans l'extension d'indication au traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière de l'enfant âgé de 2 à 5 ans et de la rhinite allergique perannuelle de l'enfant et de l'adolescent âgés de 2 à 17 ans.

► NASACORT est une option en cas d'échec des antihistaminiques anti-H1 de la rhinite allergique non sévère. Il peut être prescrit d'emblée en cas de rhinite allergique sévère. La dose minimale efficace doit être recherchée.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de l'absence de gravité de la maladie mais de l'altération de la qualité de vie qu'elle engendre dans les formes sévères,
- de la fréquence importante de la rhinite allergique, notamment chez l'enfant,
- du besoin médical partiellement couvert identifié,
- de la faible quantité d'effet en termes de réduction des symptômes de la rhinite allergique au regard d'un profil de tolérance comportant de nombreux risques systémiques, dont la réduction de la vitesse de croissance chez l'enfant tel qu'observé dans une étude, et de l'absence de démonstration d'un impact en termes de qualité de vie,
- de l'absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié,

NASACORT (acétonide de triamcinolone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux autres médicaments corticoïdes par voie nasale.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NASACORT 55 µg par dose (acétonide de triamcinolone), suspension pour pulvérisation nasale est faible dans l'extension indication au traitement des symptômes :

- de la rhinite allergique saisonnière (RAS) de l'enfant âgés de 2 à 5 ans
- de la rhinite allergique perannuelle (RAP), de l'enfant et de l'adolescent âgés de 2 à 17 ans.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication au traitement des symptômes :

- de la rhinite allergique saisonnière (RAS) de l'enfant âgés de 2 à 5 ans
- de la rhinite allergique perannuelle (RAP), de l'enfant et de l'adolescent âgés de 2 à 17 ans et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 15 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'acétonide de triamcinolone par rapport au placebo dans une seule des deux études réalisées et un seul des deux co-critères de jugement étudiés (indice nasal évaluant la congestion nasale, la rhinorrhée et les éternuements), chez des patients pédiatriques ayant une rhinite allergique perannuelle,
 - la faible quantité d'effet observée sur la réduction de l'indice nasal par rapport au placebo,
 - de l'absence de données dans la rhinite allergique saisonnière,
 - de l'absence de données chez les enfants de plus de 12 ans dans la rhinite allergique perannuelle,
 - de l'absence de données de qualité de vie,
 - des risques en termes de ralentissement de la croissance des enfants et d'effets indésirables liés au passage systémique dans le cas d'un traitement prolongé,
 - de l'absence de comparaison aux autres corticoïdes par voie nasale disponibles,
- NASACORT 55 µg/ml (acétonide de triamcinolone), suspension pour pulvérisation nasale, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du traitement de la rhinite allergique saisonnière chez l'enfant de 2 à 5 ans et de la rhinite allergique perannuelle chez l'enfant et l'adolescent de 2 à 17 ans.**

010.3 Population cible

Dans cette extension d'indication en pédiatrie, la population cible de NASACORT (acétonide de triamcinolone) est définie par :

- les enfants de 2 à 5 ans atteints de RAS et de RAP,
- les enfants et adolescents de 6 à 17 ans atteints de RAP.

► Enfants âgés de 2 à 5 ans atteints de RA

Aucune donnée épidémiologique ne permet de connaître la prévalence de la rhinite allergique chez les enfants âgés de 2 ans et donc d'estimer la population cible correspondant à cette tranche d'âge. De plus, il n'existe pas de données épidémiologiques françaises permettant d'estimer la prévalence de la rhinite allergique chez les enfants d'âge préscolaire.

Selon une étude transversale menée en Italie¹⁵ où 1 402 enfants âgés de 3 à 5 ans ont été inclus, la prévalence de la rhinite allergique au cours des 12 derniers mois était de 16,8 %, avec une tendance liée à l'âge (13,1 % à 3 ans, 15,5 % à 4 ans et 21,0 % à 5 ans).

En appliquant les taux de prévalence aux différentes tranches d'âge (selon les résultats de 2019 de l'INSEE : 726 397 enfants sont âgés de 3 ans, 751 334 enfants sont âgés de 4 ans et 762 797 enfants sont âgés de 5 ans.), il peut être considéré qu'environ 371 800 enfants âgés de 3 à 5 ans sont atteints de rhinite en France.

Selon une étude menée au Portugal¹⁶ où 5 018 enfants de 3 à 5 ans ont été inclus, la prévalence de la RA diagnostiquée par un médecin était de 11,7 %.

En appliquant ce taux de prévalence aux 2,24 millions d'enfants âgés de 3 à 5 ans, il peut être considéré qu'environ 262 100 enfants âgés de 3 à 5 ans sont atteints de rhinite allergique en France.

Par conséquent, il peut être considéré qu'un maximum de 371 800 enfants âgés de 3 à 5 ans souffrent de RA en France.

¹⁵ Peroni DG, Piacentini GL, Alfonsi L, Zerman L, Di Blasi P, Visona' G, et al. Rhinitis in pre-school children: prevalence, association with allergic diseases and risk factors. Clin Exp Allergy. 2003;33:1349-54.

¹⁶ Morais-Almeida M, Santos N, Pereira AM, Branco-Ferreira M, Nunes C, Bousquet J, Fonseca JA. Prevalence and classification of rhinitis in preschool children in Portugal: a nationwide study. Allergy. 2013;68:1278-88.

► **Enfants et adolescents de 6 à 17 ans atteints de RAP**

Selon les résultats de 2019 de l'INSEE, la population des enfants et adolescents de 6 à 17 ans est estimée à 9,5 millions.

Il n'existe pas de données épidémiologiques françaises permettant d'estimer la prévalence de la RAP chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans.

L'estimation proposée ci-dessous est issue d'une extrapolation des taux de prévalence obtenus à partir d'études menées en population générale, et parfois seulement disponibles chez l'adulte.

Dans une enquête réalisée en Europe¹⁷ en population générale, dont la France, en 2004, 24,5 % des français avaient une RA, parmi lesquels 55,4 % avaient une RAP, permettant d'estimer le pourcentage de la population française atteinte de RAP à environ 13,6 %.

Dans une autre enquête, réalisée en France en 2006¹⁸ également en population générale chez des patients âgés de 18 à 50 ans, 33 % des français avaient une RA. Dans 37 % des cas, cette rhinite n'était pas rattachable à une exposition pollinique, ce qui permettait d'estimer à environ 12,2 % le pourcentage de la population générale atteinte de RAP.

Par conséquent, il peut être considéré qu'environ 13 % de la population générale sont atteints de RAP, et par extrapolation, 13 % des enfants et adolescents de 4 à 17 ans, soit environ 1,23 million de patients.

► **Conclusion**

En conclusion, la population cible de l'extension d'indication en pédiatrie peut être estimée à environ 1,6 million de patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

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

¹⁷ Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur Respir J 2004;24:758-64.

¹⁸ Demoly P, Didier A, Mathelier-Fusade P, et al. Physician and patient survey of allergic rhinitis in France: perceptions on prevalence, severity of symptoms, care management and specific immunotherapy. Allergy. 2008;63:1008-1014.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen par la Commission : 22 janvier 2020 Date d'adoption : 5 février 2020
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>NASACORT 55 µg/dose, suspension pour pulvérisation nasale</u> Flacon de 15 ml (CIP : 34009 342 922 9 3)
Demandeur	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 19/02/1997 Extension d'indication à l'enfant (2 à 5 ans dans la RAS et 2 à 17 ans dans la RAP) : 03/01/2019
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament d'exception : ● Non ○ Oui
Classification ATC	R01AD11